

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. März 2001 (22.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/19778 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07C 69/94,
69/76, 65/28, 63/33, 63/72, 65/24, 69/92, C07D 241/04,
C07C 323/62, 323/56, 317/46, 229/52, 229/38, C07D
213/64, C07C 235/84

(DE). DEMBOWSKY, Klaus [DE/DE]; Ziegeläckerweg
10, 69198 Schriesheim (DE). PERZBORN, Elisabeth
[DE/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE).
STAHL, Elke [DE/DE]; Reuterstrasse 124, 51467 Ber-
gisch Gladbach (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08466

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
31. August 2000 (31.08.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 43 636.3 13. September 1999 (13.09.1999) DE

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ALONSO-ALIJA,
Cristina [ES/DE]; Fenerbachstrasse 7, 42781 Haan
(DE). HEIL, Markus [DE/DE]; Am weissen Stein
43a, 42799 Leichlingen (DE). FLUBACHER, Dietmar
[DE/DE]; Walderstrasse 352, 40724 Hilden (DE). NAAB,
Paul [DE/DE]; Amalienstrasse 29, 42287 Wuppertal
(DE). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-No-
bel-Strasse 109, 42651 Solingen (DE). WUNDER,
Frank [DE/DE]; Viktoriastrasse 91, 42115 Wuppertal

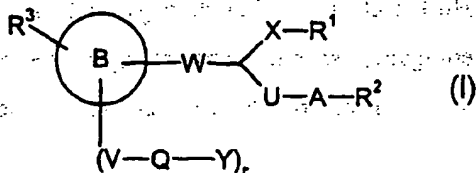
Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL DICARBOXYLIC ACID DERIVATIVES WITH PHARMACEUTICAL PROPERTIES

(54) Bezeichnung: NEUARTIGE DICARBONSÄUREDERIVATE MIT PHARMAZEUTISCHEN EIGENSCHAFTEN



(57) Abstract: The invention relates to the use of compounds of
formula (I) and of their salts and stereoisomers in the production
of medicaments for treating cardiovascular diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft
die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) sowie deren
Salze und Stereoisomere, zur Herstellung von Arzneimitteln zur
Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Best Available Copy

Neuartige Dicarbonsäurederivate mit pharmazeutischen Eigenschaften

Die vorliegende Erfindung betrifft neue chemische Verbindungen, welche die lösliche Guanylatcyclase auch über einen neuartigen, ohne Beteiligung der Häm-Gruppe des Enzyms verlaufenden Wirkmechanismus stimulieren, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

10 Eines der wichtigsten zellulären Übertragungssysteme in Säugerzellen ist das cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP). Zusammen mit Stickstoffmonoxid (NO), das aus dem Endothel freigesetzt wird und hormonelle und mechanische Signale überträgt, bildet es das NO/cGMP-System. Die Guanylatcyclasen katalysieren die Biosynthese von cGMP aus Guanosintriposphat (GTP). Die bisher bekannten Vertreter
15 dieser Familie lassen sich sowohl nach strukturellen Merkmalen als auch nach der Art der Liganden in zwei Gruppen aufteilen: Die partikulären, durch natriuretische Peptide stimulierbaren Guanylatcyclasen und die löslichen, durch NO stimulierbaren Guanylatcyclasen. Die löslichen Guanylatcyclasen bestehen aus zwei Untereinheiten und enthalten höchstwahrscheinlich ein Häm pro Heterodimer, das ein Teil des regulatorischen Zentrums ist. Dieses hat eine zentrale Bedeutung für den Aktivierungsmechanismus. NO kann an das Eisenatom des Häms binden und so die Aktivität des Enzyms deutlich erhöhen. Hämfreie Präparationen lassen sich hingegen nicht durch NO stimulieren. Auch CO ist in der Lage, am Eisen-Zentralatom des Häms anzugreifen, wobei die Stimulierung durch CO deutlich geringer ist als die durch NO.

25 Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phosphodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere bei der Relaxation und Proliferation glatter Muskelzellen, der Plättchenaggregation und
30 -adhäsion und der neuronalen Signalübertragung sowie bei Erkrankungen, welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter pathophy-

logischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein, was zum Beispiel zu Bluthochdruck, einer Plättchenaktivierung, einer vermehrten Zellproliferation, endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen, Schlaganfall und Myokardinfarkt führen kann.

5

Eine auf die Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen abzielende NO-unabhängige Behandlungsmöglichkeit für derartige Erkrankungen ist aufgrund der zu erwartenden hohen Effizienz und geringen Nebenwirkungen ein vielversprechender Ansatz.

10

Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf NO beruht. Dieses wird durch Biokonversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch Angriffe am Eisenzentralatom des Häm. Neben den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

15

In den letzten Jahren wurden einige Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO stimulieren, wie beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol (YC-1, Wu et al., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch et al., Br.J.Pharmacol. 120 (1997), 681), Fettsäuren (Goldberg et al., J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279), Diphenyliodonium-hexafluorophosphat (Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307), Isoliquiritigenin (Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587), sowie verschiedene substituierte

20

Pyrazolderivate (WO 98/16223, WO 98/16507 und WO 98/23619).

30

Die bisher bekannten Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase stimulieren das Enzym entweder direkt über die Häm-Gruppe (Kohlenmonoxid, Stickstoffmonoxid oder Diphenyliodoniumhexafluorophosphat) durch Interaktion mit dem Eisenzentrum der Häm-Gruppe und eine sich daraus ergebende, zur Erhöhung der Enzymaktivität führende Konformationsänderung (Gerzer et al., FEBS Lett.

132(1981), 71), oder über einen Häm-abhängigen Mechanismus, der unabhängig von NO ist, aber zu einer Potenzierung der stimulierenden Wirkung von NO oder CO führt (z.B. YC-1, Hoenicka et al., J. Mol. Med. (1999) 14; oder die in der WO 98/16223, WO 98/16507 und WO 98/23619 beschriebenen Pyrazolderivate).

5

Die in der Literatur behauptete stimulierende Wirkung von Isoliquiritigenin und von Fettsäuren, wie z. B. Arachidonsäure, Prostaglandinendoperoxide und Fettsäurehydroperoxide auf die lösliche Guanylatcyclase konnte nicht bestätigt werden (vgl. z.B. Hoenicka et al., J. Mol. Med. 77 (1999), 14).

10

Entfernt man von der löslichen Guanylatcyclase die Häm-Gruppe, zeigt das Enzym immer noch eine nachweisbare katalytische Basalaktivität, d.h. es wird nach wie vor cGMP gebildet. Die verbleibende katalytische Basalaktivität des Häm-freien Enzyms ist durch keinen der vorstehend genannten bekannten Stimulatoren stimulierbar.

15

Es wurde eine Stimulation von Häm-freier löslicher Guanylatcyclase durch Protoporphyrin IX beschrieben (Ignarro et al., Adv. Pharmacol. 26 (1994), 35).

Allerdings kann Protoporphyrin IX als Mimik für das NO-Häm-Addukt angesehen werden, weshalb die Zugabe von Protoporphyrin IX zur Häm-freien löslichen

20

Guanylatcyclase zur Bildung einer der durch NO stimulierten Häm-haltigen löslichen Guanylatcyclase entsprechenden Struktur des Enzyms führen dürfte. Dies wird auch durch die Tatsache belegt, dass die stimulierende Wirkung von Protoporphyrin IX durch den vorstehend beschriebenen NO-unabhängigen, aber Häm-abhängigen Stimulator YC-1 erhöht wird (Mülsch et al., Naunyn Schmiedebergs Arch.

25

Pharmacol. 355, R47.).

Bislang wurden somit keine Verbindungen beschrieben, welche die lösliche Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe stimulieren können.

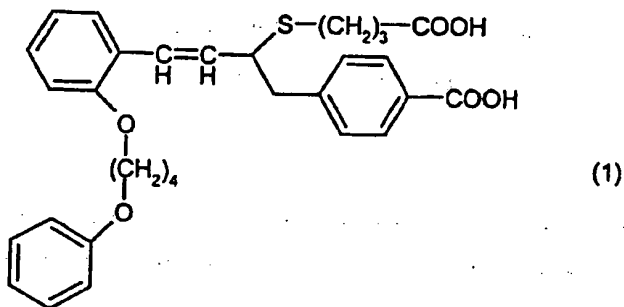
30

Es war die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen oder anderen über eine Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen therapierbaren Erkrankungen zu entwickeln.

- 5 Die vorstehende Aufgabe wird durch die Verwendung von Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln gelöst, welche in der Lage sind, die lösliche Guanylatcyclase auch unabhängig von NO und von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren.
- 10 Überraschend wurde gefunden, dass es Verbindungen gibt, welche die lösliche Guanylatcyclase auch unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe stimulieren können. Die biologische Aktivität dieser Stimulatoren beruht auf einem völlig neuen Mechanismus der Stimulierung der löslichen Guanylatcyclase. Im Gegensatz zu den vorstehend beschriebenen, aus dem Stand der Technik als
- 15 Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase bekannten Verbindungen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Lage, sowohl die Häm-haltige als auch die Häm-freie Form der löslichen Guanylatcyclase zu stimulieren. Die Stimulierung des Enzyms verläuft bei diesen neuen Stimulatoren also über einen Häm-unabhängigen Weg, was auch dadurch belegt wird, dass die neuen Stimulatoren am Häm-haltigen
- 20 Enzym einerseits keine synergistische Wirkung mit NO zeigen und andererseits sich die Wirkung dieser neuartigen Stimulatoren nicht durch den Häm-abhängigen Inhibitor der löslichen Guanylatcyclase, 1H-1,2,4-Oxadiazol-(4,3a)-chinoxalin-1-on (ODQ), blockieren lässt.
- 25 Dies stellt einen neuen Therapieansatz zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen und anderen über eine Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen therapierbaren Erkrankungen dar.
- 30 In der EP-A-0 341 551 sind Alkan- und Alkensäurederivate wie beispielsweise (1) beschrieben, die potente Leukotrien-Antagonisten sind und daher beispielsweise als Medikamente zur Behandlung von Asthma oder Durchblutungsstörungen geeignet

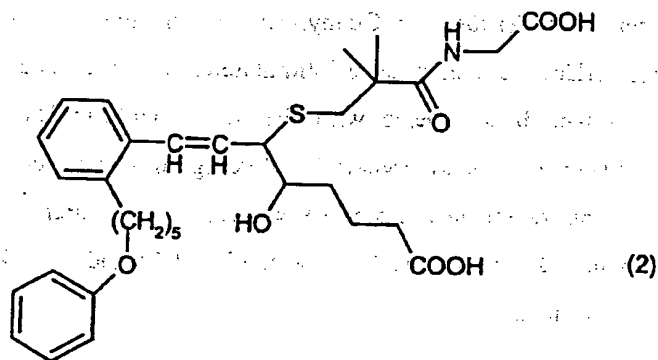
sind (S. 18, Z. 56-58). Eine stimulierende Wirkung dieser Verbindungen auf die lösliche Guanylatcyclyase und die sich daraus ergebende Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, welche den cGMP-Signalweg beeinflussen können, ist jedoch nicht beschrieben.

5



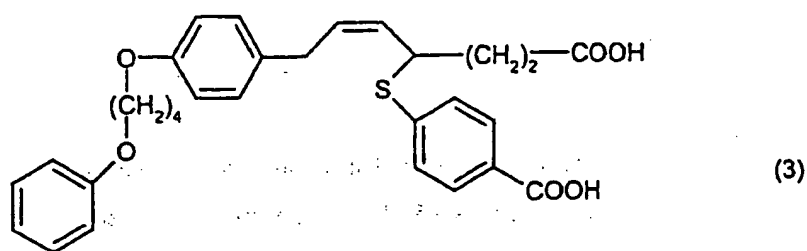
In der EP-A-0 410 241 sind weitere Alkan- und Alkensäurederivate wie beispielsweise (2) mit LTD₄-, LTC₄- oder LTE₄-antagonistischer Wirkung beschrieben.

10



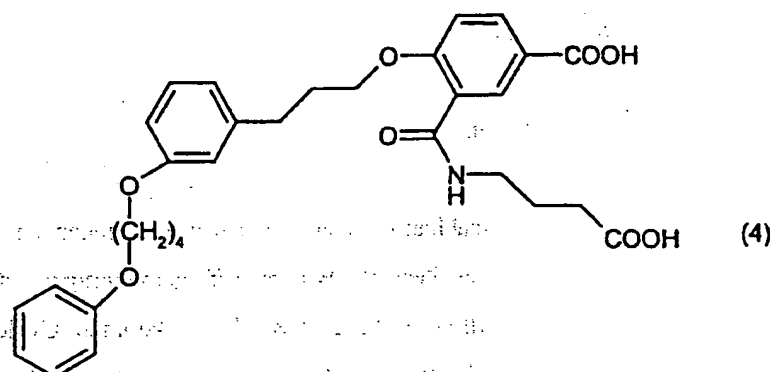
In der EP-A-0 494 621 sind schwefelhaltige Alkensäurederivate wie beispielsweise (3) beschrieben, welche bei allergischen Erkrankungen, Entzündungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt werden können.

15



In der EP-A-0 791 576 sind Benzoesäurederivate wie beispielsweise (4) beschrieben, welche zur Behandlung von Atemwegserkrankungen verwendet werden können.

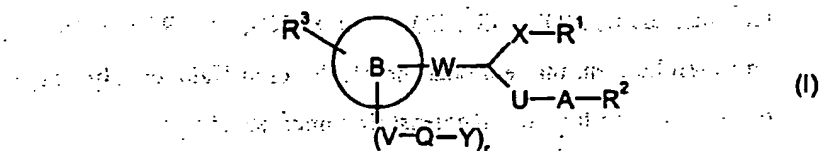
5



Es ist jedoch nicht beschrieben, dass irgendeine der vorstehend genannten, aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen eine stimulierende Wirkung auf die lösliche Guanylatcyclase besitzt und somit zur Behandlung von Erkrankungen eingesetzt werden könnte, welche durch Beeinflussung des cGMP-Spiegels therapierbar sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft in einer bevorzugten Ausführungsform Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

15



worin

5 B Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

r 0 oder 1 bedeutet,

10 V fehlt, O, NR^4 , NR^4CONR^4 , NR^4CO , NR^4SO_2 , COO , CONR^4 oder S(O)_n bedeutet,

worin

15 R^4 unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R^4 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch
20 Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

25

30 Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_n , NR^5 , CO, OCO, S-CO-, CONR^5 oder NR^5SO_2 enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtegliedrigen Rings miteinander verbunden sein können, oder CONR^5 bedeutet,

5 worin

R^5 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

10

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

Y Wasserstoff, NR^6R^7 , Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

15

20 wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, COR^8 , CN , SR^8 , NO_2 , $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^9\text{COR}^{12}$, $\text{NR}^9\text{CONR}^9\text{R}^{12}$ oder $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ substituiert sein können,

25

30 worin

5 R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyloxyalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, bedeutet,

10 R^8 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 R^9 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 R^{10} , R^{11} , R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{15} bedeuten,

25 wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^9$, Alkyl, Alko-

30

xy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

oder zwei Substituenten aus R^{10} und R^{11} oder R^{13} und R^{14} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

worin

R^{15} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R^{12} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^9$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten He-

terocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

5 welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁹, CONR⁹, SO₂NR⁹, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen oder geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl oder geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden
10 und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis
15 zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl oder Aralkyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR⁸, CN, NO₂, NR¹⁷R¹⁸, CONR¹⁷R¹⁸ oder NR¹⁶COR¹⁹ substituiert sein können,

20 worin
R¹⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25 R¹⁷, R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R²⁰ bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Haloge-
30

nalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

worin

5

R^{20} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15

und

20

R^{19} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

25

30

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aro-

matischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O aneliert sein können,

5 R^3 Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, OH, CN, NO_2 oder $NR^{21}R^{22}$ bedeutet,

10 worin

R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten,

 W geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, die eine Gruppe aus O, $S(O)_q$, NR^{23} , CO oder $CONR^{23}$ enthalten können, oder O oder S bedeutet,

20 worin

25 q 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^{23} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30

U geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, NH, S, SO oder SO₂ bedeutet,

A fehlt, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Halogenalkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR²⁴R²⁵ substituiert sein können,

worin

R²⁴ und R²⁵ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carbonylalkyl oder Sulfonylalkyl bedeuten,

R²⁶ CN, Tetrazolyl, COOR²⁶ oder CONR²⁷R²⁸ bedeutet,

worin

R²⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet;

R²⁷ und R²⁸ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8

Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{29} bedeuten,

5 oder R^{27} und R^{28} zusammen ein fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, der N oder O enthalten kann,

10 worin

R^{29} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20 X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl(en) oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine Gruppe aus O, S(O)_n , NR^{30} , CO, oder CONR^{31} , oder einen
25 drei- bis achtegliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus mit gegebenenfalls einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O) , NR^{32} und/oder O sowie gegebenenfalls einem oder mehreren Substituenten enthalten können,

30 worin

0, 1 oder 2 bedeutet,

R^{30} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Arylalkyl mit 7 bis 15 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{31} Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR³³R³⁴ bedeutet,

worin R^{33} und R^{34} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R^{32} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^1 CN, Tetrazolyl, COOR³⁵ oder CONR³⁶R³⁷ bedeutet,

worin

R^{35}

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet;

5

 R^{36} und R^{37}

jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{38} bedeuten,

10

worin

 R^{38}

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

20

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

25

30

mit der Maßgabe, dass Y nicht Phenyl oder ausschließlich mit einem oder zwei Resten aus der Gruppe, bestehend aus geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen, CF_3 , OCF_3 oder CN, substituiertes Phenyl sein kann, wenn gleichzeitig B Phenyl ist, V fehlt oder O bedeutet, Q geradkettiges Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet und gegebenenfalls über ein Sauerstoffatom mit Y verknüpft ist, W eine Alkylengruppe oder eine Alkendiylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, U eine Alkyl-

gruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, S, SO oder SO₂ ist, A Phenyl ist und X geradkettiges Alkyl mit 1 bis 11 Kohlenstoffatomen ist und gegebenenfalls direkt über O, S, SO oder SO₂ an das die Gruppen W und U tragende Kohlenstoffatom gebunden ist;

5

sowie deren Stereoisomere und Salze.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I), worin

10

B Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und die anderen Substituenten wie vorstehend definiert sind.

Besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I), bei denen

15

B Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

r 0 oder 1 bedeutet,

20

V fehlt, O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder S(O)_n bedeutet,

worin

25

R⁴ unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch

30

Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

5

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkylidyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkylidyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, OCO, S-CO-, CONR⁵ oder NR⁵SO₂ oder eine oder mehrere Alken- oder Alkylgruppen enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sein können, oder CONR⁵ bedeutet,

10

15

worin

R⁵ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20

P 0, 1 oder 2 bedeutet,

25

Y Wasserstoff, NR⁶R⁷, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

30

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, COR^8 , CN , SR^8 , NO_2 , $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^9\text{COR}^{12}$, $\text{NR}^9\text{CONR}^9\text{R}^{12}$ oder $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ substituiert sein können,

worin

R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyloxyalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, bedeutet,

R^8 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^9 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{10} , R^{11} , R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{15} bedeuten,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^9$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

oder zwei Substituenten aus R^{10} und R^{11} oder R^{13} und R^{14} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

worin

R^{15} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R^{12} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes

Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁹, CONR⁹, SO₂NR⁹, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkylalkoxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkylalkoxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, Halogen, SR⁸, CN, NO₂, NR¹⁷R¹⁸, CONR¹⁷R¹⁸ oder NR¹⁶COR¹⁹ substituiert sein können,

worin

- R^{16} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 5 R^{17}, R^{18} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{20} bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^9$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- 10
- 15 worin
- R^{20} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 20 wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^9$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- 25
- und
- R^{19} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, A-
- 30

5 ryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

10 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

15 R³ Wasserstoff, OH, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 W geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine Gruppe aus O oder NR²³ enthalten können,

25 worin

 R²³ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

U geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, NH, S, SO oder SO₂ bedeutet,

5 A fehlt, Phenyl oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

10 welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

R² COOR²⁶ oder CN bedeutet,

15 worin

R²⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet;

20 X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine Gruppe aus O, S(O)_n, NR³⁰, eine oder mehrere Alkengruppen oder einen drei- bis sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls einen oder mehrere geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen aufweisenden Carbocyclus mit gegebenenfalls einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O)_n, NR³² und/oder O enthalten können,

25 worin

30

r 0, 1 oder 2 bedeutet,

R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Arylalkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5

R³² Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

10

R¹ CN oder COOR³⁵ bedeutet,

worin

15

R³⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet;

20

25

mit der Maßgabe, dass Y nicht Phenyl oder ausschließlich mit einem oder zwei Resten aus der Gruppe, bestehend aus geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, CF₃, OCF₃ oder CN, substituiertes Phenyl sein kann, wenn gleichzeitig B Phenyl ist, V fehlt oder O bedeutet, Q geradkettiges Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet und gegebenenfalls über ein Sauerstoffatom mit Y verknüpft ist, W eine Alkylengruppe oder Alkendiylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, U eine Alkylengruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, S, SO oder SO₂ ist, A Phenyl ist und X geradkettiges Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und gegebenenfalls direkt über O, S, SO oder SO₂ an das die Gruppen W und U tragende Kohlenstoffatom gebunden ist;

Insbesondere bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I), bei denen

B Phenyl oder Naphthyl bedeutet

5 r 0 oder 1 bedeutet,

V fehlt oder O, NR⁴ oder S(O)_n bedeutet

worin

10

R⁴ Wasserstoff bedeutet,

n 0 bedeutet,

15

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CONR⁵, S-CO-, OCO enthalten können, und ein- oder zweifach durch Halogen oder Hydroxy substituiert sein können, oder CONR⁵ bedeutet,

20

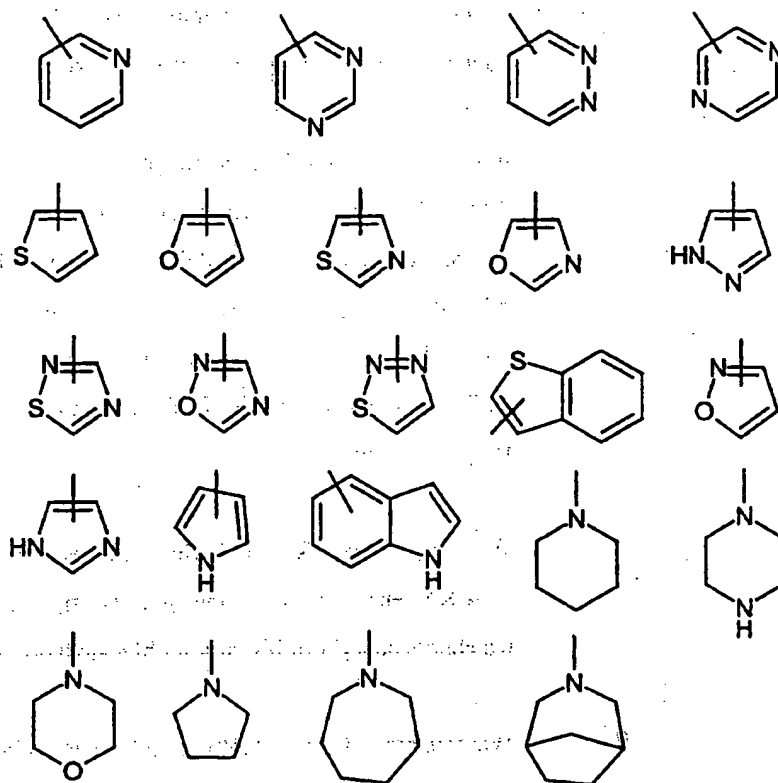
worin

R⁵ Wasserstoff bedeutet,

25

p 0 oder 1 bedeutet,

Y Wasserstoff, NR⁶R⁷, Phenyl, Naphthyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



bedeutet,

- 5 wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, COR⁸, SR⁸, NR¹⁰R¹¹, NR⁹COR¹² oder CONR¹³R¹⁴ substituiert sein können,
- 10

worin

15

5 R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyloxyalkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, bedeutet,

10 R^8 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 R^9 Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 R^{10} , R^{11} , R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

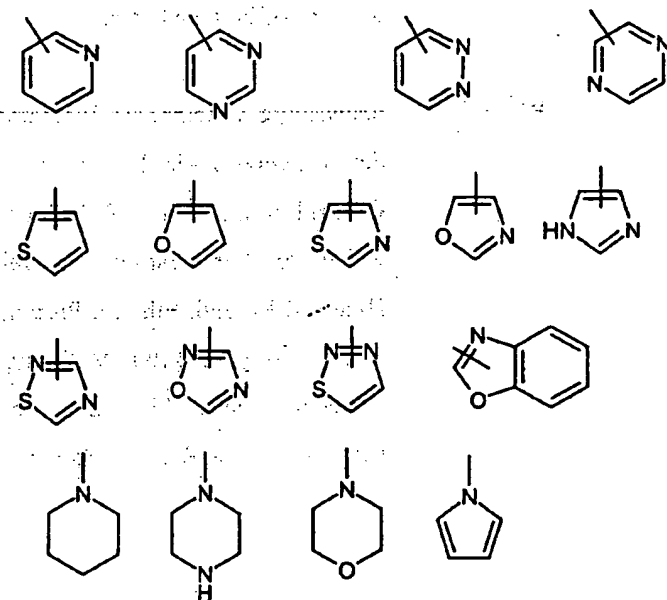
25 wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann,

30 oder zwei Substituenten aus R^{10} und R^{11} oder R^{13} und R^{14} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,

R^{12} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,

5 wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann;

10 und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können,

15

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO_2 , $CONR^9$, SO_2NR^9 , geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl-
oxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder
20 verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioal-

5 kyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, NR¹⁷R¹⁸ oder NR¹⁶COR¹⁹ substituiert sein können,

worin

10 R¹⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 R¹⁷, R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl, Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann, oder einen Rest der Formel SO₂R²⁰ bedeuten,

worin

25 R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

und

30 R¹⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder ver-

5 zweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

10 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anelliert sein können,

20 R³ Wasserstoff, OH, F, Cl, Br, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25 W CH₂CH₂, CH=CH, CH₂O, OCH₂, CH₂OCH₂, CH₂NH, NHCH₂ oder CH₂NHCH₂ bedeutet,

30 U geradkettiges Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, NH, S, SO oder SO₂ bedeutet,

 A fehlt oder Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-

Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF_3 , Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

R^2 COOR^{26} oder CN bedeutet,

5

worin

R^{26}

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet;

10

X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das eine Gruppe aus O, S(O) , NR^{30} , oder einen drei- bis sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls einen oder mehrere geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweisenden Carbocyclus mit gegebenenfalls einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O) , NR^{32} und/oder O enthalten kann,

15

worin

20

0, 1 oder 2 bedeutet,

R^{30}

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet,

25

R^{32}

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

30

R^{34}

CN oder COOR^{35} bedeutet,

worin

R^{35} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl
mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet;

5

mit der Maßgabe, dass Y nicht Phenyl oder ausschließlich mit einem oder
zwei Resten aus der Gruppe, bestehend aus geradkettigem oder verzweigtem
Alkyl oder geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy mit jeweils bis zu 4
Kohlenstoffatomen, Halogen, CF_3 , oder OCF_3 , substituiertes Phenyl sein
10 kann, wenn gleichzeitig V fehlt oder O bedeutet, Q geradkettiges Alkyl mit
1 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet und gegebenenfalls über ein Sauerstoff-
atom mit Y verknüpft ist, W eine Ethylengruppe oder eine Ethandiylgruppe
mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, U eine Alkylengruppe mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen, O, S, SO oder SO_2 ist, A Phenyl ist und X geradkettiges
15 Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist und gegebenenfalls direkt über O,
S, SO oder SO_2 an das die Gruppen W und U tragende Kohlenstoffatom ge-
bunden ist;

Erfindungsgemäß ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin
20

B einen aromatischen Heterocyclen mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und
bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,
und die anderen Substituenten wie vorstehend definiert sind.

25 Besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I), bei denen

B einen aromatischen Heterocyclen mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und
bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,
30 r 0 oder 1 bedeutet,

V fehlt, O, NR^4 , NR^4CONR^4 , NR^4CO , NR^4SO_2 , COO , CONR^4 oder S(O)_n bedeutet,

worin

5

R^4 unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R^4 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

10

15

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_n , NR^5 , CO, OCO, S-CO-, CONR^5 oder NR^5SO_2 enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtegliedrigen Rings miteinander verbunden sein können, oder CONR^5 bedeutet,

20

25

worin

30

R^5 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Koh-

lenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

5 Substituenten R⁶ und R⁷ bedeuten:

Y Wasserstoff, NR⁶R⁷, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, COR⁸, CN, SR⁸, NO₂, NR¹⁰R¹¹, NR⁹COR¹², NR⁹CONR⁹R¹² oder CONR¹³R¹⁴ substituiert sein können,

15 worin

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyloxyalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus

mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, bedeutet,

5 R^8 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10 R^9 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 R^{10} , R^{11} , R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocycclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{15} bedeuten,

20 wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^9$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

25 oder zwei Substituenten aus R^{10} und R^{11} oder R^{13} und R^{14} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

30

worin

- R¹⁵** geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 5 wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- 10 **R¹²** Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der
- 15 Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6
- 20 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;
- und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen
- 25 aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,
- welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁹, CONR⁹, SO₂NR⁹, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl-
- 30 oxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem o-

der verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, Halogen, SR^8 , CN, NO_2 , $NR^{17}R^{18}$, $CONR^{17}R^{18}$ oder $NR^{16}COR^{19}$ substituiert sein können,

10 worin

R^{16} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 R^{17}, R^{18} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel
20 SO_2R^{20} bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^9$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

25 worin

R^{20} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und

R¹⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O aneliert sein können,

R³ Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

W geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine Gruppe aus O oder NR²³ enthalten können,

5 worin

R²³ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

U geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, NH, S, SO oder SO₂ bedeutet,

15

A fehlt, Phenyl oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

20

welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

25

R² COOR²⁶ oder CN bedeutet,

worin

R²⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet;

30

X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die ei-

ne Gruppe aus O, S(O)_n, NR³⁰, oder einen drei- bis sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls einen oder mehrere geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen aufweisenden Carbocyclus mit gegebenenfalls einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O)_n, NR³² und/oder O enthalten können,

worin

r 0, 1 oder 2 bedeutet,

R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Arylalkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R³² Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

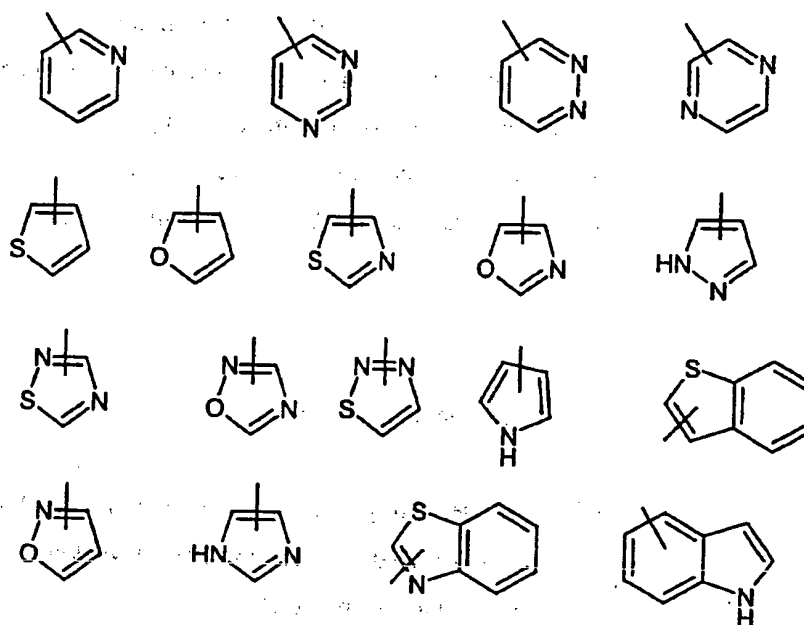
R¹ CN oder COOR³⁵ bedeutet,

worin

R³⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Insbesondere bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I), bei denen

B einen Heterocyclus aus der Reihe



bedeutet

5

r 0 oder 1 bedeutet,

V fehlt oder O, NR^4 oder S(O)_n bedeutet

worin

10

 R^4 Wasserstoff bedeutet,

n 0 bedeutet,

15

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, das eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p , NR^5 , CONR^5 , S-CO- oder OCO enthalten können, und ein- oder zweifach durch Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, oder CONR^5 bedeutet,

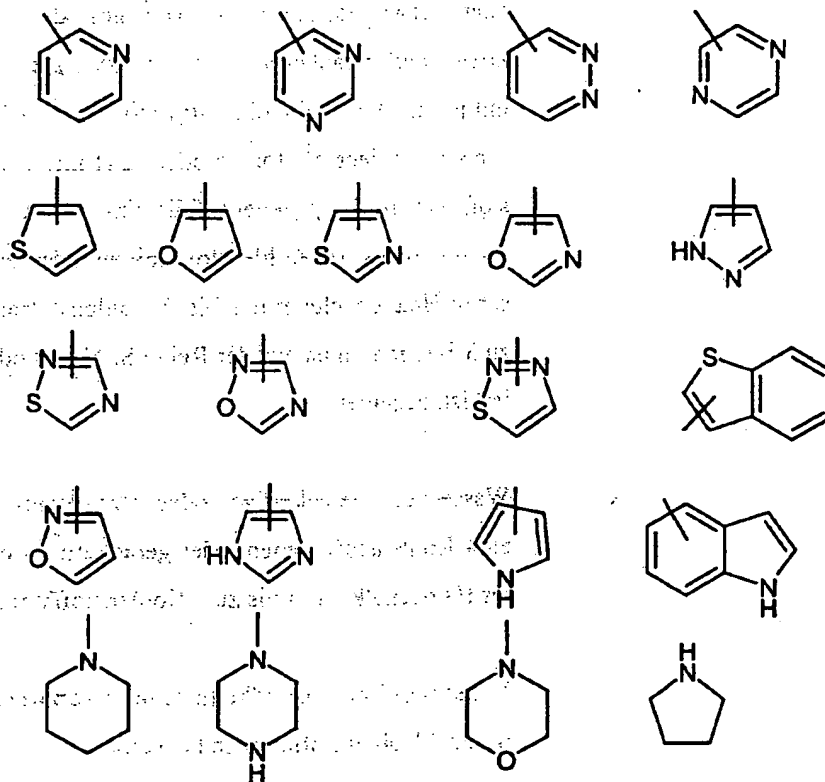
worin

R^5 Wasserstoff bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

Y Wasserstoff, NR^6R^7 , Phenyl, Naphthyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe

10.



bedeutet,

15

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl,

geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, COR⁸, SR⁸, NR¹⁰R¹¹, NR⁹COR¹² oder CONR¹³R¹⁴ substituiert sein können,

worin

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyloxyalkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, bedeutet,

R⁸ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁹ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁰, R¹¹, R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyl- amino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann,

5

oder zwei Substituenten aus R¹⁰ und R¹¹ oder R¹³ und R¹⁴ miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,

10

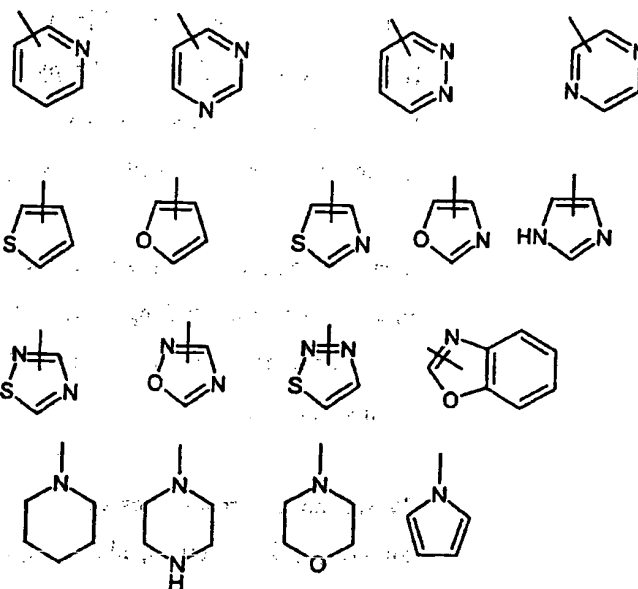
R¹² Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,

15

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s- Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyla- mino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann;

20

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können,

5 welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, CONR⁹,
 SO₂NR⁹, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem o-
 der verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl-
 oxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem o-
 der verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thi-
 10 oalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden und ein- bis
 dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges o-
 der verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl
 oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4
 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, NR¹⁷R¹⁸
 15 oder NR¹⁶COR¹⁹ substituiert sein können,

worin

R^{16} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 R^{17}, R^{18} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl, Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyl-
10 amin, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann, oder einen Rest der Formel SO_2R^{20} bedeuten,

worin

15 R^{20} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

und

20 R^{19} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen
25 Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl, Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, A-
30

cetyl amino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O aneliert sein können,

5 R^3 Wasserstoff, F, Cl, Br, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 W CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$, CH_2O , OCH_2 , CH_2OCH_2 , CH_2NH , NHCH_2 oder CH_2NHCH_2 bedeutet,

U geradkettiges Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, NH, S, SO oder SO_2 bedeutet,

20

A fehlt oder Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF_3 , Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

25

R^2 COOR^{26} oder CN bedeutet,

worin

30

R^{26} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet;

X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das eine Gruppe aus O, S(O)_n, NR³⁰, oder einen drei- bis sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls einen oder mehrere geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweisenden Carbocyclus mit gegebenenfalls einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O)_n, NR³² und/oder O enthalten kann,

10

worin

r = 0, 1 oder 2 bedeutet,

15

R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet,

20

R³² Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

R¹ CN oder COOR³⁵ bedeutet,

worin

25

R³⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), bei denen R¹ und R² jeweils für COOH stehen.

30

Insbesondere bevorzugt sind hierbei Verbindungen, bei denen B für Phenyl, R³ für H, W für CH₂CH₂ oder CH=CH, X für (CH₂)₄, U für CH₂, A für Phenyl und R¹ und R² für COOH stehen, wobei V, Q, Y und r wie vorstehend definiert sind.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

- 10 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

- 15 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

- 25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise, beispielsweise durch Racematspaltung oder durch chromatographische Trennung, in die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile trennen. In den erfindungsgemäßen Verbindungen vor-
- 30

handene Doppelbindungen können in der cis- oder trans- Konfiguration (Z- oder E-Form) vorliegen.

5 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten soweit nicht anders angegeben im allgemeinen die folgende Bedeutung:

Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, 10 Octyl und Isooctyl, Nonyl, Decyl, Dodeyl, Eicosyl genannt.

Alkylen steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methylen, Ethylen, Propylen, α -Methylethylen, β -Methylethylen, α -Ethylethylen, β -Ethylethylen, Butylen, α -Methylpropylen, β -Methylpropylen, γ -Methylpropylen, α -Ethylpropylen, β - 15 Ethylpropylen, γ -Ethylpropylen, Pentylen, Hexylen, Heptylen, Octylen, Nonylen, Decylen, Dodeylen und Eicosylen genannt.

Alkenyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit 20 einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl, Isooctenyl genannt.

25 Alkynyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethinyl, 2-Butinyl, 2-Pentinyl und 2-Hexinyl benannt.

30 Alkendiyl steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit

einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Ethen-1,2-diyl, Propen-1,3-diyl, Propen-1,2-diyl, 1-Buten-1,4-diyl, 1-Buten-1,3-diyl, 1-Buten-1,2-diyl, 2-Buten-1,4-diyl, 2-Buten-1,3-diyl, 2-Buten-2,3-diyl genannt.

5 Alkindiyl steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethin-1,2-diyl, Propin-1,3-diyl, 1-Butin-1,4-diyl, 1-Butin-1,3-diyl, 2-Buten-1,4-diyl genannt.

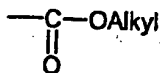
10 Acyl steht im allgemeinen für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, das über eine Carbonylgruppe gebunden ist. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

15 Alkoxy steht im allgemeinen für einen über einen Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt. Die Begriffe "Alkoxy" und "Alkyloxy" werden synonym verwendet.

20 Alkoxyalkyl steht im allgemeinen für einen Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, der durch einen Alkoxyrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

Alkoxycarbonyl kann beispielsweise durch die Formel

25



dargestellt werden.

30 Alkyl steht hierbei im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 13 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die folgen-

den Alkoxy-carbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

5 Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

Cycloalkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest, dessen Kohlenwasserstoffrest ein Cycloalkylrest ist. Der Cycloalkylrest hat im allgemeinen bis zu 8 Kohlenstoffatome. Als Beispiele seien genannt: Cyclopropyloxy und Cyclohexyloxy. Die Begriffe "Cycloalkoxy" und "Cycloalkyloxy" werden synonym verwendet.

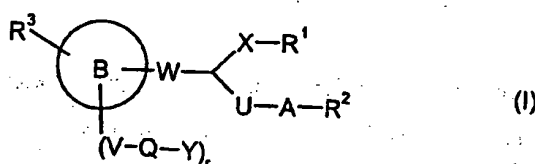
Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

15 Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen, beispielsweise 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann und der im Fall eines Stickstoffatoms auch über dieses gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, 1,2,3 Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Thiazolyl, Furyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Tetrahydropyranyl. Der Begriff "Heteroaryl" (bzw. "Hetaryl") steht für einen aromatischen heterocyclischen Rest. Bei den in der vorliegenden Anmeldung gezeigten Heterocyclenstrukturen ist jeweils nur eine Bindung zur benachbarten Gruppe angedeutet, z.B. bei den Heterocyclenstrukturen, die für Y in Frage kommen, die Bindung zur Einheit Q.

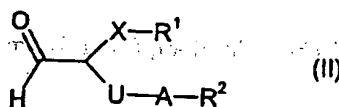
Unabhängig davon können diese Heterocyclenstrukturen jedoch wie angegeben weitere Substituenten tragen.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I)



umfassend

[A] die Umsetzung von Aldehyden der allgemeinen Formel (II)

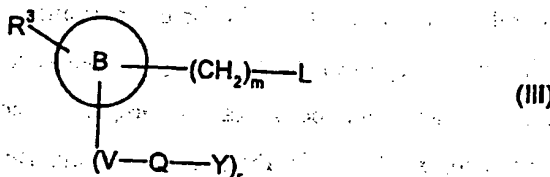


worin

R^1, R^2, A, U und X

die vorstehend angegebene Bedeutung haben, mit der Maßgabe, dass R^1 und R^2 nicht für freie Carbonsäuregruppen stehen dürfen,

mit Phosphorverbindungen der allgemeinen Formel (III)



worin

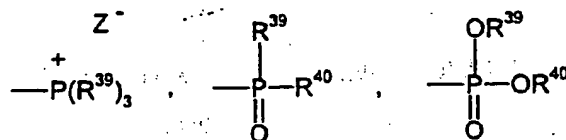
R^1, B, V, Q, Y und r die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

5

m eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet, und

L für einen Rest der Formel

10



steht, worin

15

R^{39} und R^{40} unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, und

Z ein Halogenidanion oder Tosylatanion bedeutet,

20

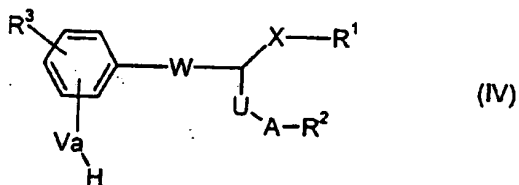
in inerten Lösungsmitteln in Gegenwart einer Base,

und gegebenenfalls die anschließende teilweise oder vollständige Hydrolyse der Reste R^1 und R^2 zu freien Carbonsäuregruppen;

25

oder

[B] Verbindungen der Formel (IV),



worin

5

Va für O oder S steht

$R^1, R^2, R^3, U, W, A, X$ die vorstehend angegebene Bedeutung haben

10

mit Verbindungen der Formel (V)



umsetzt,

15

worin

Q, Y die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

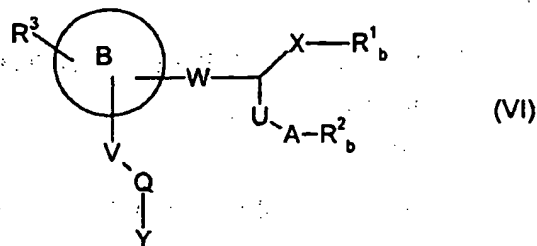
20

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

25

[C] Verbindungen der Formel (VI),



worin

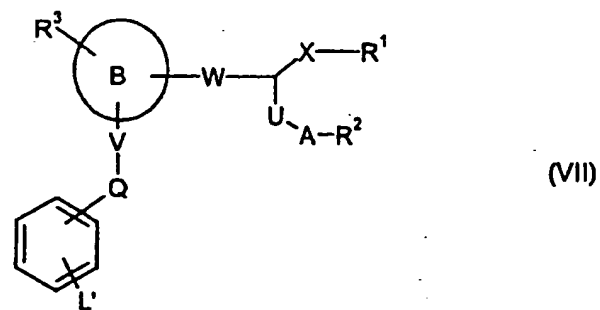
R^3 , V, Q, Y, W, U, A, B die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

R^{1_b} und R^{2_b} jeweils unabhängig für CN oder COOAlk stehen, wobei Alk für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

mit wässrigen Lösungen starker Säuren oder starker Basen in die entsprechenden freien Carbonsäuren überführt.

oder

[D] Verbindungen der Formel (VII)



worin

$R^1, R^2, R^3, V, Q, X, W, U, A, B$ die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

5

L' für Br, I oder die Gruppe CF_3SO_2-O steht,

mit Verbindungen der Formel (VIII)

10

$M-Z'$

(VIII)

worin

M für einen Aryl oder Heteroarylrest, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest oder Cycloalkylrest oder für einen Arylalkyl-, einen Arylalkenyl- oder einen Arylalkynylrest steht,

15

Z' für die Gruppierungen $-B(OH)_2$, $-CH=CH$, $-CH=CH_2$ oder $-Sn(nBu)_3$ steht

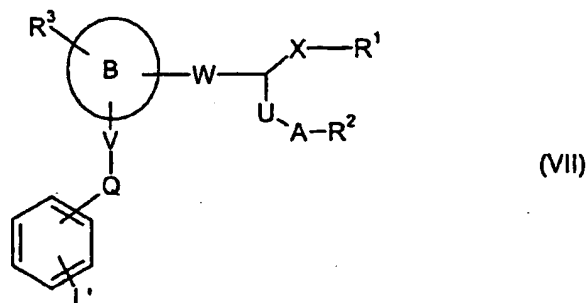
20

in Gegenwart einer Palladiumverbindung, gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe und in Gegenwart einer Base umgesetzt;

25

oder

[E] Verbindungen der Formel (VII)

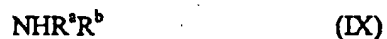


worin

$R^1, R^2, R^3, V, Q, X, W, U, A, B$ die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

L' für Br, I oder die Gruppe CF_3SO_2-O steht,

mit Verbindungen der Formel (IX)



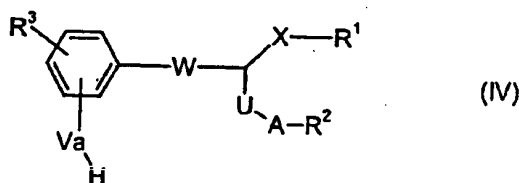
worin

R^a und R^b unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bilden können,

in Gegenwart einer Palladiumverbindung, gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe und in Gegenwart einer Base umgesetzt;

5 oder

[F] Verbindungen der Formel (IV),



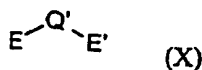
10

worin

Va für O oder S steht

15 $R^1, R^2, R^3, U, W, A, X$ die vorstehend angegebene Bedeutung haben

mit Verbindungen der Formel (X)



20 umgesetzt,

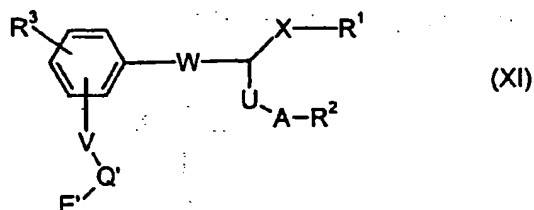
worin

25 Q' die gleichen Bedeutung wie Q hat oder Phenyl bedeutet,

E und E' jeweils unabhängig voneinander entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine ge-

benenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist, oder ein eine derartige Gruppe enthaltender Rest ist;

und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XI)

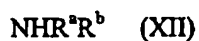


worin

10 $R^1, R^2, R^3, A, U, V, W, X$ und E' die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

Q' die gleiche Bedeutung wie Q hat oder 1,4- CH_2 - $Ph-CH_2$ - bedeutet,

15 mit Aminen der Formel (XII)



umsetzt;

20 worin

R^a und R^b unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis

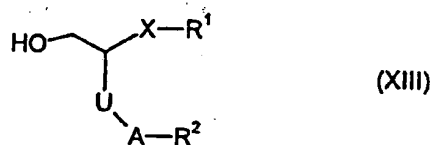
25

zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bilden können,

oder

5

[G] Verbindungen der Formel (XIII)



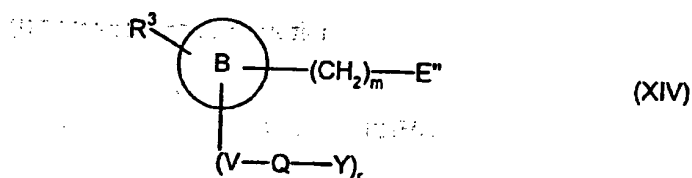
10

worin

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{A}, \text{U}, \text{X}$ die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

15

mit Verbindungen der Formel (XIV)



worin

20

$\text{R}^3, \text{V}, \text{Q}, \text{Y}, r$ und B die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

m eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet, und

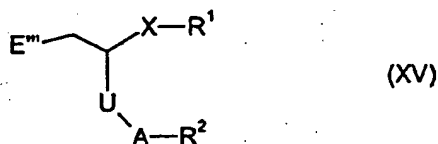
E'' entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

5 umsetzt;

oder

[H] Verbindungen der Formel (XV)

10



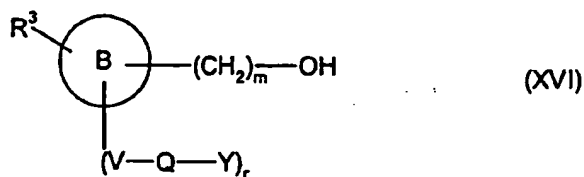
worin

15 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{A}, \text{U}, \text{X}$ die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

E''' entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

20

mit Verbindungen der Formel (XVI)



25

worin

R^3 , V, Q, Y, r und B die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

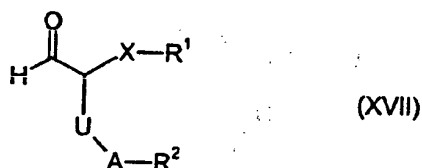
m eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet,

5 umsetzt;

oder

[I] Verbindungen der Formel (XVII)

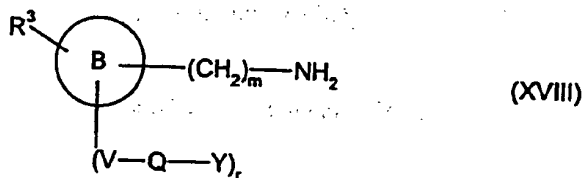
10



worin

15 R^1 , R^2 , A, U, X die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

mit Verbindungen der Formel (XVIII)



20

worin

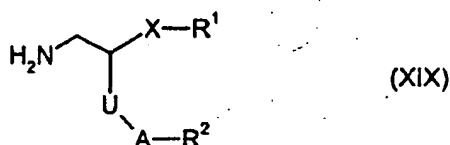
25 R^3 , V, Q, Y, r und B die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

m eine ganze Zahl von 0 bis 5 bedeutet,

zunächst zu einer Schiffischen Base umgesetzt und diese dann mit gängigen Reduktionsmitteln reduziert oder direkt unter den Bedingungen einer reduktiven Alkylierung in Gegenwart eines Reduktionsmittels umgesetzt;

oder

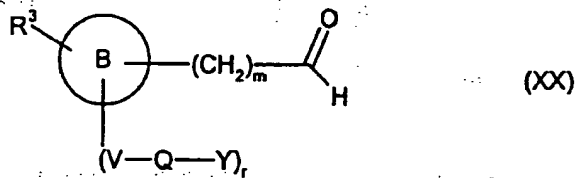
[J] Verbindungen der Formel (XIX)



worin

15 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{A}, \text{U}, \text{X}$ die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

mit Verbindungen der Formel (XX)



worin

25 $\text{R}^3, \text{V}, \text{Q}, \text{Y}, r$ und B die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

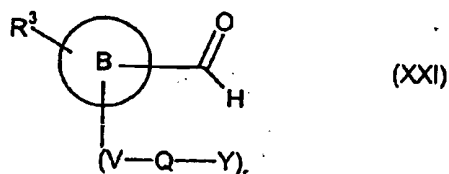
m eine ganze Zahl von 0 bis 5 bedeutet,

zunächst zu einer Schiffschen Base umgesetzt und diese dann mit gängigen Reduktionsmitteln reduziert oder direkt unter den Bedingungen einer reduktiven Alkylierung in Gegenwart eines Reduktionsmittels umgesetzt,

5

oder

[K] Aldehyde der Formel (XXI)



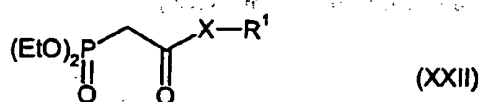
10

worin

15

R^3 , V, Q, Y, r und B die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

mit Phosphorverbindungen der Formel (XXII)

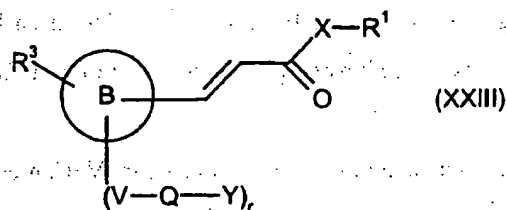


worin

20

X und R^1 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

zu Verbindungen der Formel (XXIII)

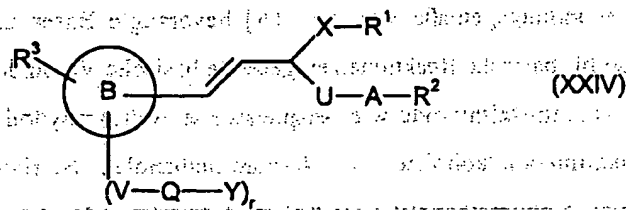


worin

5 R^3 , V, Q, Y, r, B, X und R^1 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

umgesetzt und anschließend durch aufeinanderfolgende Reduktion der Alkengruppe und der Carbonylgruppe und anschließende Substitution der durch
 10 Reduktion der Carbonylgruppe erzeugten Hydroxygruppe beziehungsweise des durch Umsetzung mit Halogenierungsmitteln aus der Hydroxygruppe erzeugten Halogenrestes mit Alkoholen, primären Aminen oder Thiolen sowie gegebenenfalls anschließende Oxidation zu den entsprechenden Sulfoxid- oder Sulfonverbindungen in Verbindungen der Formel (XXIV) überführt,

15



worin

20 R^3 , V, Q, Y, r, B, X, A, R^2 und R^1 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

U

für O, NH oder S steht.

Gemäß der vorliegenden Erfindung bedeutet beim Verfahren [A] Z bevorzugt ein Halogenidanion, insbesondere bevorzugt Chlorid, Bromid oder Iodid.

5 Gemäß der vorliegenden Erfindung erfolgt die beim Verfahren [A] gegebenenfalls durchzuführende teilweise oder vollständige Hydrolyse zu den entsprechenden freien Carbonsäuregruppen vorzugsweise mit starken Säuren wie z.B. HCl oder mit starken Basen wie z.B. NaOH oder LiOH, die in wässriger Lösung oder Lösungsmittelgemischen aus Wasser mit Alkoholen wie z.B. Methanol oder Ethern vorliegen.

10 Für das erfindungsgemäße Verfahren [A] bevorzugte inerte Lösungsmittel sind herkömmliche organische Lösungsmittel, welche sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Vorzugsweise können für das erfindungsgemäße Verfahren [A] Ether wie Diethylether, Butylmethylester, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol,
15 Toluol, Xylol oder Petrolether, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphortriamid, oder 1,3-Dimethyl-imidazolidin-2-on, 1,3-Dimethyl-tetrahydropyrimidin-2-on oder Dimethylsulfoxid verwendet werden. Es ist selbstverständlich auch möglich, Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel zu verwenden.

20 Für das erfindungsgemäße Verfahren [A] bevorzugte Basen umfassen herkömmlicherweise für basische Reaktionen eingesetzte basische Verbindungen. Vorzugsweise können Alkalimetallhydride wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kaliumhydrid, oder Alkalimetallalkoholate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliumethanolat oder Kalium-t-butylat, oder Amide wie Natriumamid
25 oder Lithiumdiisopropylamid oder Natriumhexamethyldisilazan, oder Organolithium-Verbindungen wie Phenyllithium, Butyllithium oder Methylolithium verwendet werden. Gegebenenfalls kann beim erfindungsgemäßen Verfahren [A] zur Optimierung der Reaktion ein herkömmlicher Kronenether wie 18-Krone-6 zugegeben werden.

30

Die Wahl des Lösungsmittels oder Base hängt von der Stabilität, Empfindlichkeit gegenüber Hydrolyse oder der CH-Aktivität der entsprechenden Phosphorverbindung ab. Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan oder Dioxan, zusammen mit einem Co-Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder 1,3-Dimethyltetrahydro-
5 pyridin-2-on oder 1,3-Dimethylimidazolidin-2-on, werden als Lösungsmittel besonders bevorzugt verwendet. Alkalimetallalkoholate wie Kalium-t.-butylat oder Organolithiumverbindungen wie Phenyllithium oder Butyllithium oder Natriumhydrid werden als Basen besonders bevorzugt verwendet.

10 Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -80°C bis $+70^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von -80°C bis $+20^{\circ}\text{C}$ ausgeführt werden.

Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die
15 Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Bei der Durchführung der Reaktion werden die Phosphorverbindungen im allgemeinen in einer Menge von 1 – 2 mol, bezogen auf 1 mol Aldehyd eingesetzt. Die Basen werden im allgemeinen in einer Menge von 1 – 5 mol, vorzugsweise von 1 – 2 mol,
20 bezogen auf 1 mol Phosphorverbindung eingesetzt.

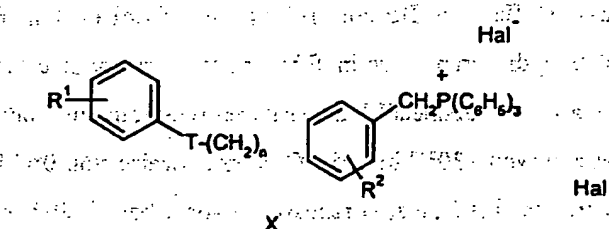
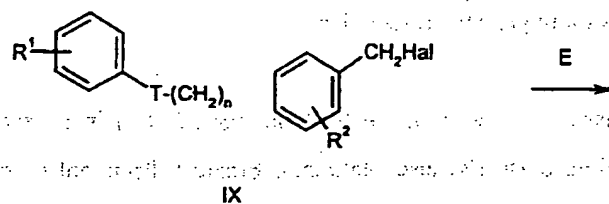
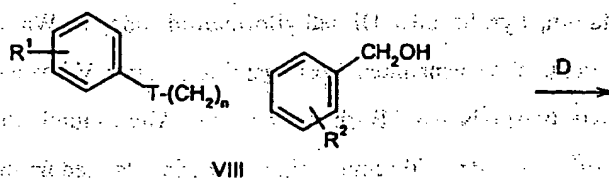
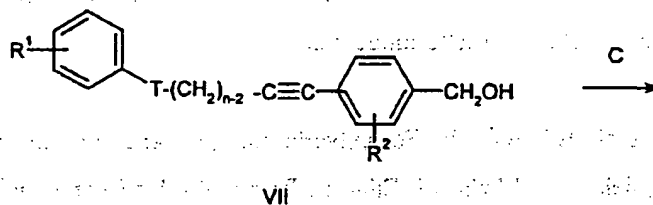
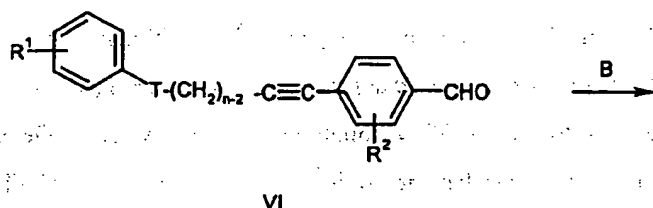
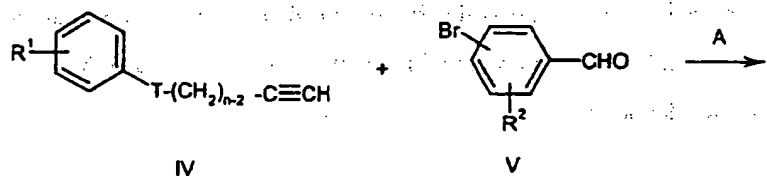
Das erfindungsgemäße Verfahren [A] kann beispielsweise durchgeführt werden, indem die Base und anschließend das Aldehyd, gegebenenfalls in einem Lösungsmittel, zu der in einem Lösungsmittel gelösten oder suspendierten Phosphorverbindung zugegeben werden, und anschließend gegebenenfalls das Gemisch erhitzt wird.
25 Die Aufarbeitung erfolgt auf herkömmliche Weise, durch Extraktion, Chromatographie und/oder Kristallisation.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens [A] ist es ebenfalls möglich,
30 anstelle der vorstehend genannten Phosphoniumsalze die entsprechenden Phosphorane (U ist gleich $-\text{P}(\text{R}^{12})_3=\text{CHR}$) zu verwenden, die vorher in einer getrennten

Reaktion aus den entsprechenden Phosphoniumsalzen im basischen Milieu dargestellt wurden. Es hat sich jedoch als vorteilhaft erwiesen, die Reaktion mit den Phosphorverbindungen in Gegenwart von Basen als Eintopf-Verfahren durchzuführen.

- 5 Die Phosphorverbindungen der allgemeinen Formel (III) können auf folgenden verschiedenen Wegen hergestellt werden.

Verfahren I - 1. Variante



wobei das Verfahren nicht auf die hier beispielhaft dargestellten Verbindungen eingeschränkt ist, bei denen Y und B für Phenyl, Q für eine Alkylenkette steht und V fehlt, sondern grundsätzlich mit Verbindungen mit beliebigen Resten V, Q, Y und B durchgeführt werden kann.

- 10 Beim ersten Reaktionsschritt A dieser Variante werden die Acetylenverbindungen (IVa) mit den Brombenzaldehyden (Va) in Lösungsmitteln wie Triethylamin, Acetonitril, Pyridin oder Gemischen davon, vorzugsweise in Triethylamin, in Gegenwart von Kupfer-(I)-Salzen und Palladium-(0)-Verbindungen, vorzugsweise in Gegenwart von Kupfer-(I)-Halogeniden wie beispielsweise Kupferiodid, und bis-(Triphenylphosphan)-Palladium-(II)-chlorid in einem Temperaturbereich von -40°C bis $+80^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von 0°C bis $+40^{\circ}\text{C}$ umgesetzt.
- 15 Im zweiten Reaktionsschritt B wird die Formylverbindung (VIa) in Lösungsmitteln wie Alkoholen, beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ethern wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder in basischen Lösungsmitteln wie Triethylamin, Pyridin oder Dimethylformamid, oder in Wasser oder in Gemischen aus den vorstehend genannten Lösungsmitteln unter Verwendung komplexierter Hydride wie beispielsweise Borhydriden oder Aluminiumhydriden, vorzugsweise Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid, als Reduktionsmittel in einem Temperaturbereich von -40°C bis $+60^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von 0°C bis $+40^{\circ}\text{C}$, zu den Hydroxylverbindungen (VIIa) reduziert.
- 25 Im dritten Reaktionsschritt C werden die Verbindungen (VIIa) in inerten Lösungsmitteln wie Alkoholen, beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol oder Xylol oder in Ethern wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, oder in Ethylacetat, insbesondere bevorzugt in Methanol, in Gegenwart von Edelmetall-Katalysatoren wie Palladium oder Platin in einem Temperaturbereich von -30°C bis $+80^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von 0°C bis $+40^{\circ}\text{C}$, unter einem Druck von 1 bar bis 50 bar, vorzugsweise von 1 bar bis 20 bar hydriert.

Die Schritte B und C können auch in umgekehrter Reihenfolge ausgeführt werden.

Im vierten Schritt D werden die hydrierten Verbindungen VIIIa durch Umsetzung mit Bromierungsmitteln wie beispielsweise Phosphortribromid, Sulfonylbromid, Bromwasserstoff oder Tetrabrommethan/Triphenylphosphan in inerten Lösungsmitteln wie Ether, beispielsweise Diethylether oder Tetrahydrofuran, oder Kohlenwasserstoffen wie Benzol oder Toluol oder besonders bevorzugt chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Methylenchlorid oder Chloroform, in einem Temperaturbereich von -20°C bis +60°C, vorzugsweise von 0°C bis +40°C bromiert. Es können aber auch die entsprechenden Chlorverbindungen verwendet werden, die beispielsweise durch Umsetzung der Verbindungen VIIIa mit SOCl_2 erhältlich sind.

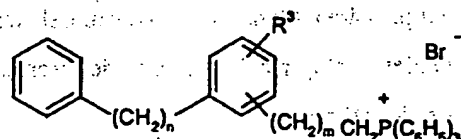
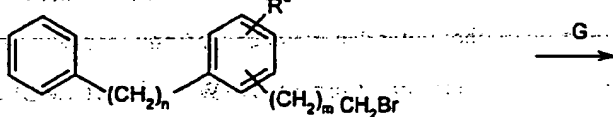
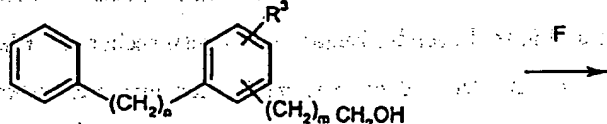
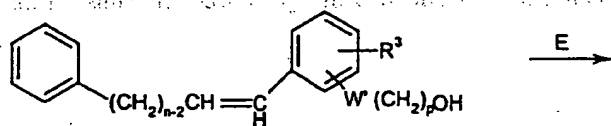
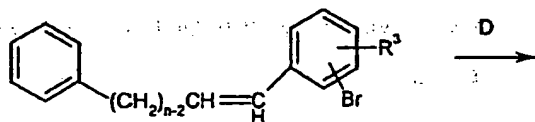
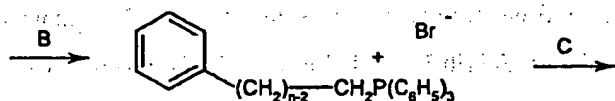
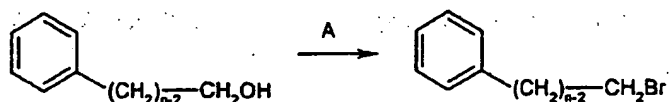
Im fünften Reaktionsschritt E werden die bromierten oder chlorierten Verbindungen (IXa) mit Triphenylphosphan in inerten Lösungsmitteln wie Acetonitril oder Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol oder Xylol, oder Benzonitril oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid oder in einem Alkohol wie Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol oder Isopropanol oder ohne Lösungsmittel in einem Temperaturbereich von 0°C bis +200°C, vorzugsweise von +20°C bis +180°C unter Darstellung der Phosphoniumsalze Xa umgesetzt.

Über dieses Verfahren sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zugänglich, bei denen V fehlt. Bei den Verbindungen der Formeln (IVa) bis (Xa) hat der Rest R^3 die gleiche Bedeutung wie vorstehend definiert.

Die Acetylenverbindungen der Formel (IVa) sind beispielsweise durch Umsetzung entsprechender Amine oder cyclischer Substrate mit einer nukleophilen Gruppe, beispielsweise Phenolderivate, Anilinderivate oder carbanionische Derivate wie Grignard-Reagenzien, mit ω -Halogenalkinen in Gegenwart von Basen auf bekannte Weise erhältlich. Besonders bevorzugt sind hierbei ω -Chloralkine wie beispielsweise 5-Chlor-1-pentin. Als Basen können beispielsweise Metallhydride wie Natriumhy-

drid verwendet werden. Die Umsetzung zu den Acetylenverbindungen der Formel (IVa) kann in organischen Lösungsmitteln wie beispielsweise Ethern, insbesondere Tetrahydrofuran, bei Temperaturen von +20°C bis +80°C unter Inertgasatmosphäre, beispielsweise Argon durchgeführt werden. In einigen Fällen kann es vorteilhaft sein, 5 Komplexierungsmittel wie Hexaphosphorsäuretriamid zuzugeben. Alternativ können die Acetylenverbindungen (IVa) durch Umsetzung entsprechender Substrate mit einer nukleophil substituierbaren Gruppe, beispielsweise ω -Halogenalkylphenylverbindungen, vorzugsweise ω -Chloralkylphenylverbindungen, mit Acetyliden wie beispielsweise Natriumacetylid oder Lithiumacetylid unter dem Fachmann bekannten 10 Bedingungen erhalten werden (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, 3.Auflage, Wiley, S. 429).

Verfahren I - 2: Variante



wobei das Verfahren nicht auf die hier beispielhaft dargestellten Verbindungen eingeschränkt ist, bei denen Y und B für Phenyl, Q für eine Alkylenkette steht und V fehlt, sondern grundsätzlich mit Verbindungen mit beliebigen Resten V, Q, Y und B durchgeführt werden kann.

5

Im ersten Reaktionsschritt werden die als Ausgangsverbindungen verwendeten Alkohole bromiert, wobei als Bromierungsmittel beispielsweise die Verbindungen eingesetzt werden können, die im Schritt D der 1. Variante des Verfahrens I aufgeführt sind.

10

Die so erhaltenen Bromide werden wie im Schritt E der 1. Variante von Verfahren I mit Triphenylphosphan umgesetzt.

15

Im nächsten Reaktionsschritt wird wie vorstehend erläutert das reaktive Ylid erzeugt und dieses mit einem Brombenzaldehyd mit gewünschtem Substitutionsmuster umgesetzt.

20

Aus der so erhaltenen Verbindung können durch Umsetzung mit einer Base, vorzugsweise t-Butyllithium in einem inerten Lösungsmittel (Tetrahydrofuran), bei tiefen Temperaturen und anschließender Zugabe eines entsprechenden Elektrophils wie Paraformaldehyd oder Ethylenoxid die entsprechenden primären Alkohole (W' ist eine Direktbindung) erhalten werden. Wahlweise können die so erhaltenen Verbindungen mit einem gegebenenfalls geschützten Hydroxyalkin wie dem Tetrahydropyranylether von Propargylalkohol unter den gleichen Bedingungen wie im Verfahrensschritt I der 1. Variante von Verfahren I umgesetzt (W' bedeutet $C \equiv C$) und anschließend durch eine Hydrierung, die analog zu Schritt C der 1. Variante von Verfahren I durchgeführt werden kann, zu den primären Alkoholen umgewandelt werden. Die so erhaltenen primären Alkohole werden analog zur 1. Variante des Verfahrens I in die entsprechenden Phosphoniumsalze überführt.

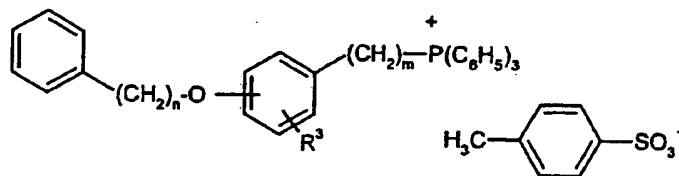
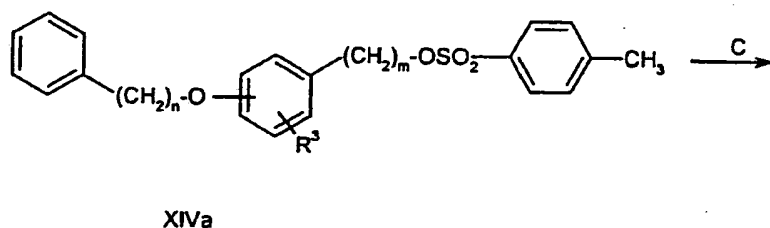
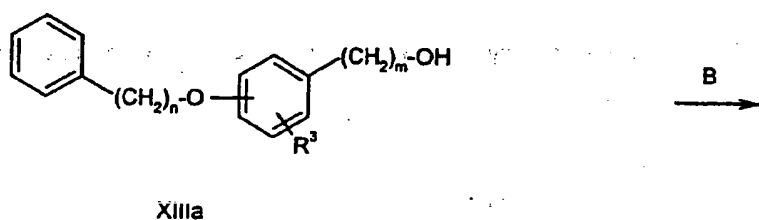
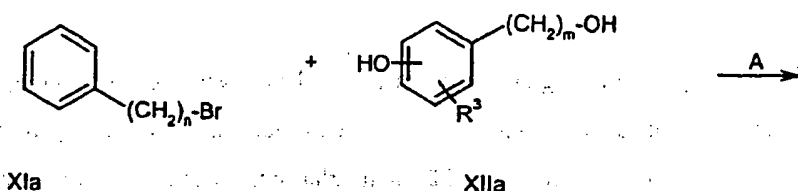
30

Über dieses Verfahren sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zugänglich, bei denen V fehlt.

5 Die als Ausgangsverbindungen bei diesem Verfahren verwendeten Alkohole, beispielsweise Hydroxyalkyloxyphenylverbindungen beziehungsweise Hydroxyalkylphenylverbindungen, sind entweder käuflich erhältlich oder durch dem Fachmann bekannte herkömmliche Reaktionen darstellbar.

10 Bei den im vorstehenden Diagramm aufgeführten Verbindungen hat der Rest R^3 die gleiche Bedeutung wie vorstehend definiert.

Verfahren II – 1. Variante

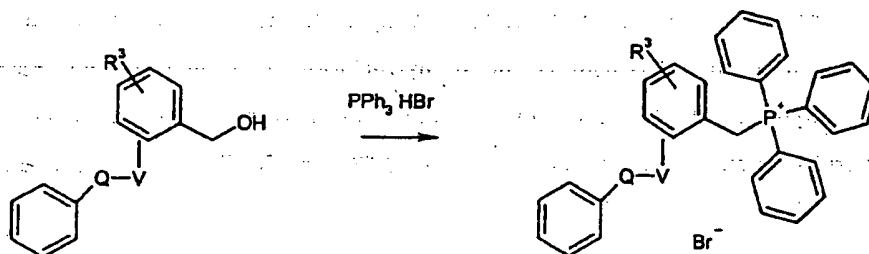


- 5 wobei das Verfahren nicht auf die hier beispielhaft dargestellten Verbindungen eingeschränkt ist, bei denen Y und B für Phenyl, Q für eine Alkylenkette steht und V für O steht, sondern grundsätzlich mit Verbindungen mit beliebigen Resten V, Q, Y und B durchgeführt werden kann.
- 10 Im ersten Reaktionsschritt dieser Variante werden die Bromverbindungen (XIa) mit den Phenolen (XIIa) in bevorzugten Lösungsmitteln wie Wasser oder Alkoholen wie

- beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ethern wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethyloxymethan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, oder Acetonitril oder Ketonen wie beispielsweise Aceton, besonders bevorzugt in Isopropanol, in Gegenwart von Basen wie Alkali-
- 5 metallhydroxiden, Carbonaten oder Alkoholaten wie beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumethanolat oder Kalium-t.-butylat in einem Temperaturbereich von 0°C bis 200°C, vorzugsweise von +20°C bis +180°C umgesetzt.
- 10 Im zweiten Schritt B werden die Phenylether (XIIIa) mit Tosylchlorid in inerten Lösungsmitteln wie Ether, beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Kohlenwasserstoffen wie Benzol oder Toluol, oder chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Chloroform oder Methylenchlorid, oder in Ethylacetat, Aceton oder Acetonitril, vorzugsweise in Methylenchlorid, in Gegenwart von Basen wie
- 15 Triethylamin, Pyridin oder Dimethylaminopyridin, vorzugsweise in Gegenwart von Pyridin, in einem Temperaturbereich von -30°C bis +50°C, vorzugsweise von -10°C bis +30°C umgesetzt.
- Im dritten Reaktionsschritt C werden die Tosylverbindungen (XIVa) mit Triphenyl-
- 20 phosphan in bevorzugten Lösungsmitteln wie Kohlenwasserstoffen, beispielsweise Benzol oder Toluol, Benzonitril, Acetonitril, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, oder ohne Lösungsmittel, besonders bevorzugt in Acetonitril, in einem Temperaturbereich von 0°C bis +200°C, vorzugsweise von +20°C bis +180°C unter Erhalt der Phosphoniumsalze (XVa) umgesetzt.
- 25 Bei den Schritten B und C kann die Hydroxyverbindung XIIIa auch analog zu den Schritten D und E der ersten Variante des Verfahrens A zunächst in das Bromid und anschließend in das Phosphoniumsalz überführt werden.
- 30 Über dieses Verfahren sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zugänglich, bei denen V für O steht.

Für den Fall, dass B für einen Heterocyclus steht, kann das Verfahren auch dermaßen durchgeführt werden, dass anstelle des Bromids (XIa) der entsprechende Alkohol mit einer Verbindung (XIIa) umgesetzt wird, welche anstatt der direkt am Heterocyclus befindlichen Hydroxygruppe eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise einen Halogenrest, eine Tosyl-, Mesyl- oder Triflatgruppe besitzt und zudem anstatt dem Rest $(CH_2)_mOH$ eine Estergruppe aufweist. Durch anschließende Reduktion der Estergruppe mit gängigen Reduktionsmitteln wie beispielsweise $LiAlH_4$ kann die Verbindung der Formel (XIIIa) erhalten werden.

Verfahren II – 2. Variante



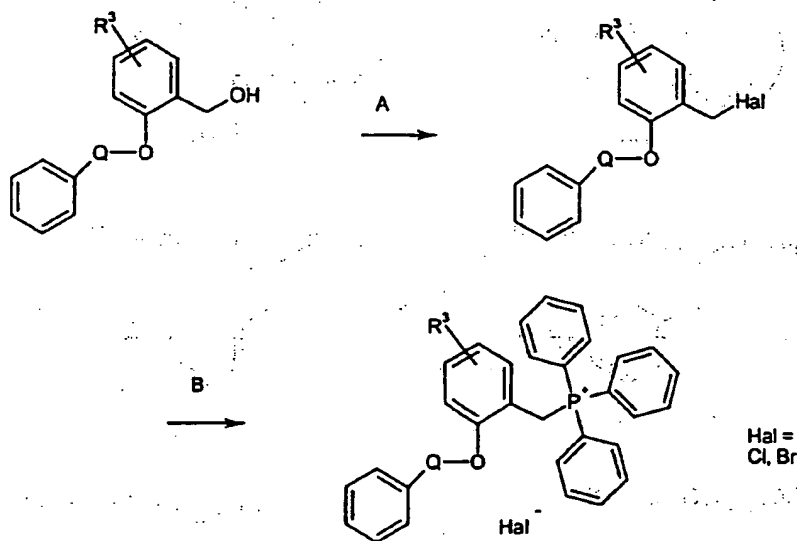
wobei das Verfahren nicht auf die hier beispielhaft dargestellten Verbindungen eingeschränkt ist, bei denen Y und B für Phenyl stehen, sondern grundsätzlich mit Verbindungen mit beliebigen Resten Y und B durchgeführt werden kann.

Bei dieser Variante werden die entsprechenden Alkohole, beispielsweise Hydroxyalkylphenylverbindungen, mit Triphenylphosphoniumhydrobromid in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Acetonitril bei einer Temperatur von $+30^{\circ}C$ bis $+100^{\circ}C$, vorzugsweise von $+50^{\circ}C$ bis $+90^{\circ}C$ umgesetzt. Die Ausgangsverbindungen können auf herkömmliche Weise erhalten werden. Beispielsweise können für den Fall, dass V gleich O ist, durch Umsetzung einer entsprechenden Halogenverbindung, beispielsweise einer Halogenalkylphenylverbindung, vorzugsweise einer Chlor- oder Bromalkylphenylverbindung wie beispielsweise Benzylbromid, mit ei-

5 nem entsprechenden Alkohol, beispielsweise einer Phenolverbindung wie beispielsweise 2-Hydroxybenzylalkohol, in einem organischen Lösungsmittel wie einem Alkohol, vorzugsweise Isopropanol, in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Kaliumcarbonat bei einer Temperatur von +30 bis 100°C, vorzugsweise +50 bis 90°C umgesetzt.

Bei den in den vorstehenden Diagrammen des Verfahrens II aufgeführten Verbindungen hat der Rest R^3 die gleiche Bedeutung wie vorstehend definiert. Der Rest V kann für O stehen oder fehlen.

Verfahren II - 3. Variante



15 wobei das Verfahren nicht auf die hier beispielhaft dargestellten Verbindungen eingeschränkt ist, bei denen Y und B für Phenyl stehen, sondern grundsätzlich mit Verbindungen mit beliebigen Resten Y und B durchgeführt werden kann.

20 Bei dieser Variante wird der Alkohol zunächst gemäß dem Schritt D des Verfahrens I, Variante 1, in ein Halogenid überführt, welches anschließend analog zum Schritt E

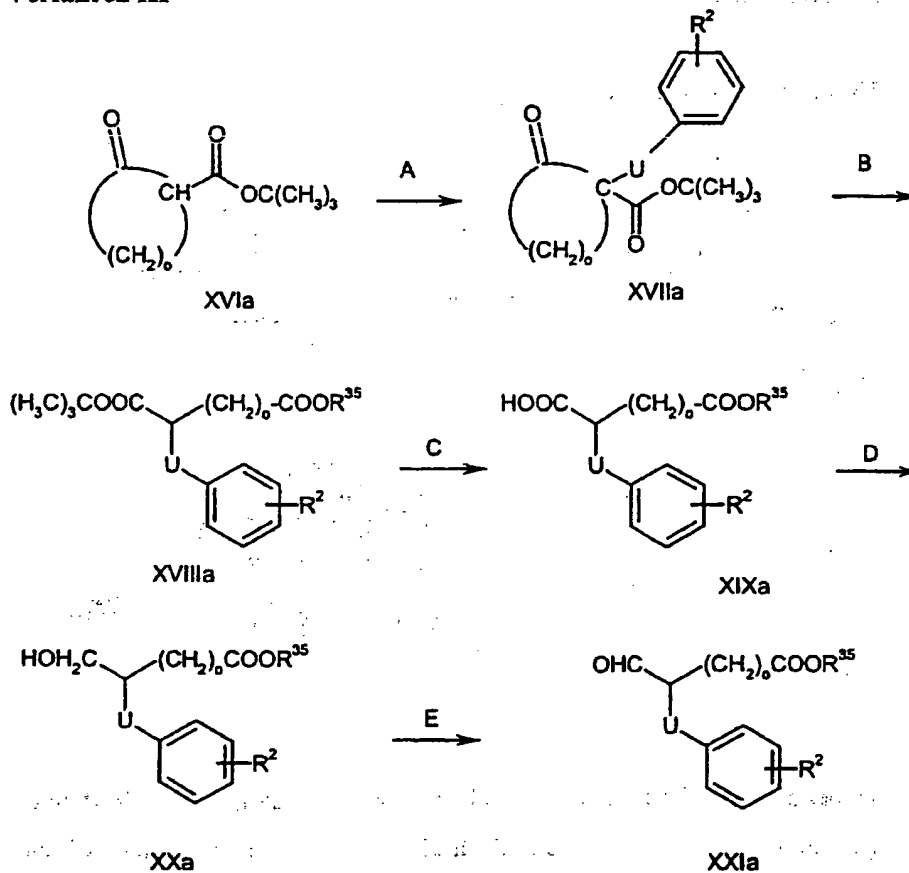
des Verfahrens I, Variante 1, zum gewünschten Phosphoniumsalz umgesetzt werden kann.

Bei dieser Variante haben Q und R³ die vorstehend angegebenen Bedeutungen.

5

Die Aldehyde der allgemeinen Formel (II) können in Abhängigkeit der Bedeutungen der verschiedenen Reste beispielsweise über folgende Verfahren hergestellt werden.

Verfahren III



10

Im ersten Reaktionsschritt A dieser Variante wird das Keton **XVIa** (wobei o 3, 4 oder 5 bedeutet) mit 4-Halogenmethylbenzoesäureestern oder 4-Halogensulfonylbenzoesäureestern, wobei der Halogenrest vorzugsweise Chlor oder Brom ist, beziehungsweise den entsprechenden Nitrilen in inerten Lösungsmitteln wie einem Ether, bei-

15

spielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid, oder Dimethylsulfoxid, oder in Gemischen davon, besonders bevorzugt in Dimethylformamid, in Gegenwart von Basen wie Alkalimetallhydriden, Amiden oder Alkalaten wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Lithiumdiisopropylamid, Kaliummethylat, Natriummethylat, Kaliummethylat oder Kalium-t.-butylat, besonders bevorzugt in Gegenwart von Natriumhydrid, in einem Temperaturbereich von -40°C bis $+60^{\circ}\text{C}$, besonders bevorzugt von -20°C bis $+30^{\circ}\text{C}$ umgesetzt.

Im zweiten Reaktionsschritt B werden die Ketone XVIIa in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid oder Alkoholen, beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder in Wasser oder in Gemischen davon, besonders bevorzugt in Dimethylformamid oder Ethanol, in Gegenwart von Basen wie Alkalimetallhydroxiden, Alkalimetallcarbonaten oder Alkalimetallalkoholaten wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliumethanolat oder Kalium-t.-butanolat, besonders bevorzugt in Gegenwart von Kalium-t.-butanolat, in einem Temperaturbereich von 0°C bis $+150^{\circ}\text{C}$, besonders bevorzugt von $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+100^{\circ}\text{C}$, unter Erhalt der Verbindungen XVIIIa umgesetzt.

Im dritten Reaktionsschritt C werden die Verbindungen XVIIIa in Lösungsmitteln wie Alkoholen, beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder in Ethern, beispielsweise Methylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder in chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder Carbonsäuren wie Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder in Gemischen davon, besonders bevorzugt in Trifluoressigsäure, in Gegenwart von Säuren wie Mineralsäuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Schwefelsäure oder Carbonsäuren, beispielsweise Essigsäure oder Trifluoressigsäure, besonders bevorzugt in Gegenwart von Essigsäure, insbesondere bevorzugt in Gegenwart von Trifluoressigsäure, sowohl als Lösungsmittel als auch als Säure, in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+60^{\circ}\text{C}$, besonders bevorzugt von 0°C bis $+30^{\circ}\text{C}$ unter Erhalt der Carbonsäuren XIXa verseift.

Im vierten Schritt D werden die Carbonsäuren XIXa in Lösungsmitteln wie Ether, beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder in chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder in Gemischen davon, besonders bevorzugt in Tetrahydrofuran, unter Verwendung von Borverbindungen als Reduktionsmittel, beispielsweise Boran oder der Boran-Dimethylsulfid-Komplex, in einem Temperaturbereich von -40°C bis $+60^{\circ}\text{C}$, besonders bevorzugt von -20°C bis $+30^{\circ}\text{C}$, unter Erhalt der Hydroxylverbindungen XXa reduziert.

Im fünften Reaktionsschritt E werden die Hydroxyverbindungen XXa in Lösungsmitteln wie Ether, beispielsweise Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder in chlorierten Wasserstoffen wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder in Dimethylsulfoxid oder in Gemischen davon, besonders bevorzugt in Dichlormethan, unter Verwendung von Oxidationsmitteln, wie Pyridiniumchlorchromat, Chrom-(VI)-Salzen, Dimethylsulfoxid/Pyridin/ SO_3 , katalytischen Mengen von Tetraalkylammoniumperruthenat in Gegenwart von N-Methylmorpholinoxid und Molekularsieb, Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid/Triethylamin, besonders bevorzugt unter Verwendung von Pyridiniumchlorchromat, katalytischen Mengen von Tetraalkylammoniumperruthenat in Gegenwart von N-Methylmorpholin und Molekularsieb oder Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid/Triethylamin, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen wie Triethylamin, Diisopropylamin, Pyridin oder Dimethylaminopyridin, besonders bevorzugt in Gegenwart von Triethylamin, in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+60^{\circ}\text{C}$, besonders bevorzugt von 0°C bis $+30^{\circ}\text{C}$, unter Erhalt der Aldehyde XXIa oxidiert.

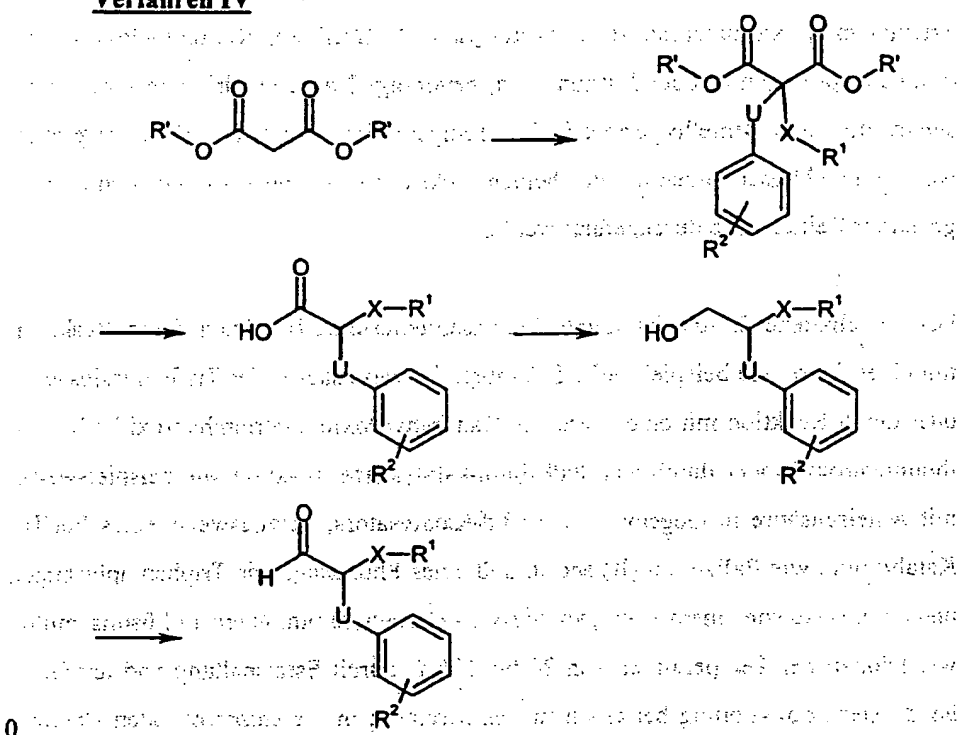
Die cyclischen Ketone XVIa sind entweder käuflich oder auf dem Fachmann bekannten herkömmlichen Wegen, beispielsweise durch Dieckmann-Kondensation der entsprechenden Carbonsäurediester darstellbar.

Die mit den Ketonen XVIa umzusetzenden 4-Chlormethylbenzoesäureester oder 4-Chlorsulfonylbenzoesäureester bzw. die entsprechenden Nitrile sind entweder käuflich oder auf dem Fachmann bekannten herkömmlichen Wegen darstellbar.

Bei den in dem vorstehenden Diagramm des Verfahrens III aufgeführten Verbindungen haben die Reste R^2 , R^{35} und U die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert und steht o für eine ganze Zahl von 1 bis 12.

- 5 Mit dem Verfahren III können Aldehyde (II) hergestellt werden, bei denen X für eine Alkylenkette, U für $-\text{CH}_2-$, R^1 für COOR^{35} und R^2 für CN oder COOR^{26} steht.

Verfahren IV



- 10 Bei diesem Verfahren wird ein Malonsäurediester (wobei als alkoholische Komponente R' ein Allylrest oder niedere Alkylreste wie Methyl, Ethyl, t-Bu oder ein Benzylrest eingesetzt werden können) durch zwei aufeinanderfolgende Umsetzungen mit entsprechenden Elektrophilen in einen 2,2-disubstituierten Malonsäurediester über-
- 15 führt. Beispielsweise kann der als Ausgangsverbindung verwendete Malonsäurediester zunächst in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Natriumhydrid, Triethylamin, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, DABCO, Kaliumhydroxid, Lithiumdiisopropylamid oder Natriumamid, bevorzugt Natriumhydrid, mit einem ent-

sprechenden Elektrophil wie einem entsprechenden Halogenid, Tosylat, Mesylat oder Triflat, zum Beispiel einem Halogenid wie ω -Chlor- oder ω -Bromcarbonsäureester, beispielsweise Bromessigsäuremethylester, in einem Lösungsmittel wie Dioxan bei Temperaturen von 0 bis 50°C umgesetzt werden. In einem zweiten Schritt kann das

5 so erhaltene monsubstituierte Malonsäurediesterderivat durch Umsetzung mit einem entsprechenden Elektrophil wie einem entsprechenden Halogenid, Tosylat, Mesylat oder Triflat, zum Beispiel einem 2-Halogenbenzylderivat wie 2-(Bromomethyl)-benzoesäuremethylester, in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Natriumhydrid, Triethylamin, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, DABCO, Kaliumhydroxid, Li-

10 thiumdiisopropylamid oder Natriumamid, bevorzugt Natriumhydrid, in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid bei Temperaturen von 0 bis 50°C umgesetzt werden. Die Umsetzungen mit den beiden Elektrophilen können jedoch auch in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt werden.

15 Das so erhaltene 2,2-disubstituierte Malonsäurediesterderivat kann durch Reaktion mit einer Säure wie beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, oder durch Reaktion mit einer Base wie Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid, oder durch eine Palladium-katalysierte Reaktion wie beispielsweise mit Ameisensäure in Gegenwart eines Pd-Katalysators, vorzugsweise eines Pd(II)-

20 Katalysators wie Palladium-(II)-acetat, und eines Phosphans wie Triphenylphosphan und einer Base wie einem Amin, vorzugsweise Triethylamin, in einem Lösungsmittel wie Dioxan bei Temperaturen von 20 bis 120°C durch Esterspaltung und anschließende Decarboxylierung bei erhöhten Temperaturen in die entsprechenden Carbonsäurederivate überführt werden.

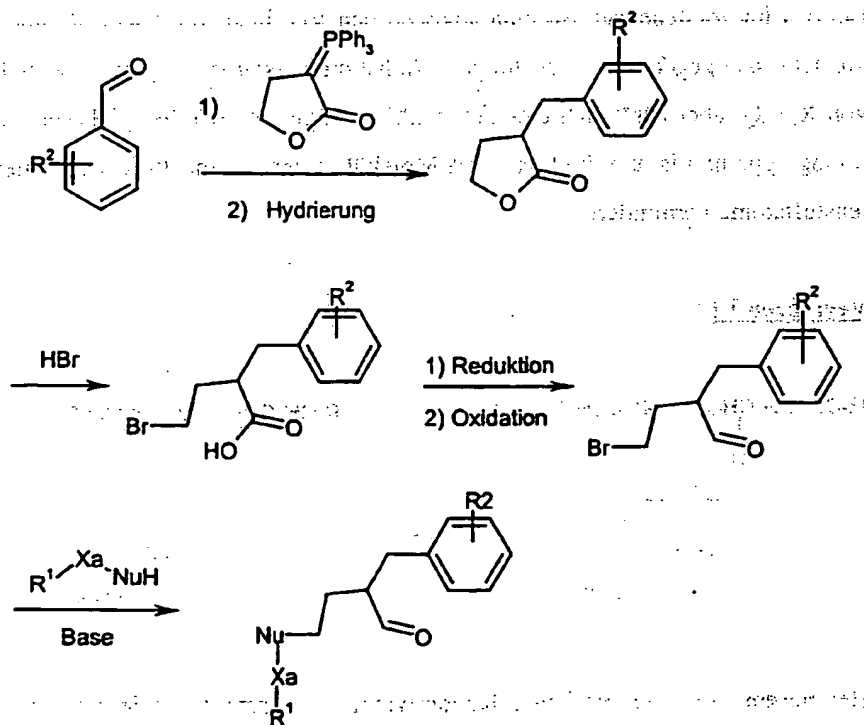
25 Diese Carbonsäurederivate können ihrerseits durch eine Reduktion mit herkömmlichen Reduktionsmitteln wie beispielsweise Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL), Lithiumaluminiumhydrid oder Borhydriden wie Boran in Tetrahydrofuran zu den entsprechenden Alkoholen umgesetzt werden.

30

Diese Alkohole können schließlich mit herkömmlichen milden Oxidationsmitteln wie Cr-(VI)-Verbindungen wie PDC oder PCC, Kaliumpermanganat, Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid/Triethylamin (Swern-Oxidation) oder Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) in Gegenwart einer Base wie N-Methylmorpholinoxid und Molsieb oder durch die Dess-Martin-Oxidation zu den entsprechenden Aldehyden oxidiert werden.

Bei den in dem vorstehenden Diagramm des Verfahrens IV aufgeführten Verbindungen haben die Reste R^1 , R^2 , U, X die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert, wobei jedoch X nicht O und R^1 und R^2 keine freien Carboxylfunktionen sein dürfen.

Verfahren V



Bei dieser Variante wird zunächst ein Benzaldehydderivat mit einem Tetrahydrofuranphosphoran in einem organischen Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid unter

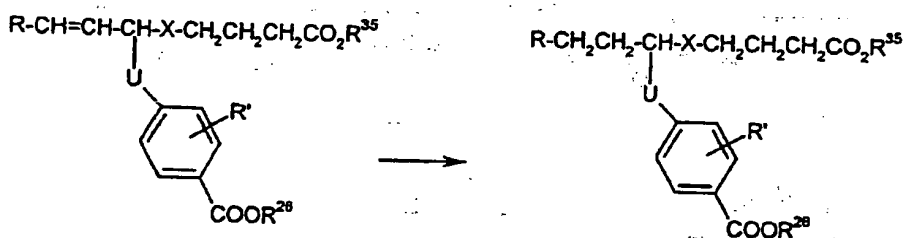
Erhitzen umgesetzt. Das so erhaltene Alken wird anschließend mit herkömmlichen Reduktionsmitteln wie Pd/H₂/C zum entsprechenden 3-Benzoylmethyltetrahydrofuranonderivat umgesetzt. Dieses wird anschließend durch Ringöffnung unter Zugabe einer Säure wie HBr unter Erhitzen in Buttersäurederivat überführt. Die anschließend

5 Reduktion mit hierfür herkömmlich verwendeten Reduktionsmitteln wie Boran in einem organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran ergibt zunächst den entsprechenden Alkohol, der anschließend mit einem üblichen Reduktionsmittel, wie Pyridiniumdichromat (PDC) zum Aldehyd oxidiert werden kann. Durch Umsetzung mit einer Verbindung R¹-Xa-Nu in Gegenwart einer herkömmlichen Base wie beispielsweise

10 NaHCO₃ kann die Seitenkette entsprechend verändert werden. Diese Seitenkettenvariation kann aber auch erst nach der Umsetzung des Aldehyds mit einem Phosphoniumsalz gemäß Verfahren A durchgeführt werden.

Bei den im vorstehenden Schema angegebenen Verbindungen haben R¹ und R² die vorstehend angegebenen Bedeutungen. Xa hat die vorstehend angegebene Bedeutung von X, trägt aber zusätzlich eine nukleophile Gruppe Nu wie beispielsweise eine Aminogruppe und ist um die bereits im Molekül in der Seitenkette vorhandenen Kohlenstoffatome vermindert.

20 Verfahren VI



Bei diesem Verfahren wird ein Alkenderivat in Lösungsmitteln wie Alkoholen, Wasser, Benzol, Toluol, Ethern wie Dimethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Estern wie Ethylacetat, oder in Kohlenwasserstoffen wie Hexan, oder in Aminen wie Triethylamin oder in Ammoniak mit einem Reduktionsmittel wie Wasserstoff in Gegenwart

25

eines Metallkatalysators wie den Oxiden oder löslichen Komplexen von Palladium, Platin, Ruthenium oder Nickel, oder mit einem Metall wie Lithium oder Natrium, oder mit Hydrazin oder Arylaralkoxy-substituierten Hydrazinen umgesetzt. Das Produkt dieser Reaktion ist ein Alkanderivat, worin W der allgemeinen Formel (I)

5 -CH₂CH₂- oder -CH₂CH₂CH₂- bedeutet. Der normale Temperaturbereich für dieses Verfahrens beträgt -20°C bis +30°C.

Bei den in dem vorstehenden Diagramm des Verfahrens VI aufgeführten Verbindungen haben die Reste R²⁶, R³⁵, U und X die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 1 definiert. R' steht für einen der Substituenten, die gemäß Anspruch 1 an U vorhanden

10 sein kann. R steht für den Rest der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei R einen Arylrest, aber keine Doppelbindung enthalten darf.

Das erfindungsgemäße Verfahren B kann vorzugsweise in Acetonitril durch Reaktion

15 der Verbindungen (IV) und (V) in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Et₃N, DABCO, K₂CO₃, KOH, NaOH, Cs₂CO₃ gegebenenfalls mit NaI als Katalysator oder NaH durchgeführt werden. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C bis +90°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt

20 werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren B wird eine Verbindung der Formel (I) durch nukleophile Substitution einer Abgangsgruppe E in der Verbindung der Formel (V)

25 durch die Hydroxy- oder Thiofunktion der Verbindung der Formel (IV) dargestellt. Als Abgangsgruppen E kommen hierbei beispielsweise in Frage: Halogen, beispielsweise Cl, Br, I, Tosylat, Mesylat, oder eine durch Reagenzien wie Diisopropylazodicarboxylat/PPh₃ aktivierte Hydroxyfunktion (Mitsunobu-Reaktion).

Die als Ausgangsverbindung verwendete Verbindung der Formel (IV) kann durch

30 Umsetzung einer entsprechenden Phosphoniumverbindung wie beispielsweise 2-

Hydroxybenzyltriphenylphosphoniumbromid mit einem entsprechenden Aldehyd (II) analog zum Verfahren A hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel (V) sind käuflich erhältlich oder auf dem Fachmann bekannte herkömmliche Weise zugänglich.

5

Beim erfindungsgemäßen Verfahren C wird eine Verbindung der Formel (I), bei der R^1 und R^2 jeweils für eine freie Carboxylfunktion stehen, durch Überführung von Ester- und/oder Nitrilfunktionen der Verbindung (VI) in die entsprechenden freien Carboxylfunktionen erhalten. Diese Reaktion kann beispielsweise durch Zugabe wässriger Lösungen starker Säuren wie z.B. HCl oder H_2SO_4 , oder starker Basen wie z.B. NaOH, KOH oder LiOH erfolgen. Die Reaktion kann vorzugsweise in einem herkömmlichen organischen Lösungsmittel, welches sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändert, oder in Wasser durchgeführt werden. Vorzugsweise können für das erfindungsgemäße Verfahren C Ether wie Diethylether, Butylmethylester, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol oder Petrolether, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphortriamid, oder 1,3-Dimethyl-imidazolidin-2-on, 1,3-Dimethyl-tetrahydropyrimidin-2-on, Acetonitril, Essigsäureethylester oder Dimethylsulfoxid verwendet werden. Es ist selbstverständlich auch möglich, Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel zu verwenden.

10

15

20

25

30

Erfindungsgemäß bevorzugt ist beispielsweise die Durchführung der Reaktion in einem Gemisch aus Wasser und Methanol. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von $-20^{\circ}C$ bis $+90^{\circ}C$, vorzugsweise von $0^{\circ}C$ bis $+90^{\circ}C$ ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Verbindungen der Formel (VI) können auf einen der in der vorliegenden Anmeldung beschriebenen Wege zur Herstellung

der Verbindungen der Formel (I) dargestellt werden, beispielsweise gemäß Verfahren

A.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren D wird eine Verbindung der Formel (I) durch

- 5 Umsetzung einer Verbindung der Formel (VII), welche eine substituierbare Gruppe L' enthält, mit einer Verbindung der Gruppe (VIII) in Gegenwart einer Palladiumverbindung sowie gegebenenfalls eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe im basischen Medium dargestellt. Die Reaktion stellt formal eine reduktive Kuppelung der Verbindungen der Formeln (VII) und (VIII) dar, wie sie z.B. in L.S. Hege-
- 10 dus, Organometallics in Synthesis, M. Schlosser, Ed., Wiley & Sons, 1994, beschrieben ist.

Als substituierbare Gruppe L' bei den Verbindungen der Formel (VII) kann beispielsweise ein Halogenrest wie Br oder I oder eine herkömmliche Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Triflatrest verwendet werden.

- 15

Die Verbindungen der Formel (VIII) enthalten eine reaktive Gruppe Z' , welche aus der Gruppe, bestehend aus $-B(OH)_2$, $-CH\equiv CH$, $-CH=CH_2$ oder $-Sn(nBu)_3$, ausgewählt werden kann.

- 20 Als Palladiumverbindung kann eine Palladium(II)-Verbindung wie z.B. $Cl_2Pd(PPh_3)_2$ oder $Pd(OAc)_2$ oder eine Palladium(0)-Verbindung wie z.B. $Pd(PPh_3)_4$ oder $Pd_2(dba)_3$ verwendet werden. Falls erforderlich, können dem Reaktionsgemisch noch zusätzlich ein Reduktionsmittel wie beispielsweise Triphenylphosphin, BINAP oder andere Zusatzstoffe wie beispielsweise $Cu(I)Br$, NBu_4NCl , $LiCl$ oder Ag_3PO_4 zuge-
- 25 setzt werden (vgl. hierzu T Jeffery, Tetrahedron lett. 1985, 26, 2667-2670; T. Jeffery, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1984, 1287-1289; S. Bräse, A. deMejiere in „Metal-catalyzed cross-coupling reactions“, Ed. F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim 1998, 99-166).

- 30 Die Reaktion wird in Gegenwart einer herkömmlichen Base wie z.B. Na_2CO_3 , $NaOH$ oder Triethylamin durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen die vorstehend beim

Verfahren C genannten organischen Lösungsmittel in Frage, wobei Ether wie beispielsweise Dimethoxyethan besonders bevorzugt sind. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+90^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von 0°C bis $+90^{\circ}\text{C}$ ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder
5 verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Verbindungen der Formel (VII) können auf einen der in der vorliegenden Anmeldung beschriebenen Wege zur Herstellung
10 der Verbindungen der Formel (I) dargestellt werden, beispielsweise gemäß Verfahren A. Die Verbindungen der Formel (VIII) sind käuflich erhältlich oder auf dem Fachmann bekannte herkömmliche Weise darstellbar.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren E wird eine Verbindung der Formel (I) durch
15 Umsetzung einer Verbindung der Formel (VII), welche eine substituierbare Gruppe L' enthält, mit einer Verbindung der Gruppe (IX) in Gegenwart einer Palladiumverbindung sowie gegebenenfalls eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe im basischen Medium dargestellt. Die Reaktion stellt formal eine reduktive Kupplung der Verbindungen der Formeln (VII) und (IX) dar, wie sie z.B. von J. F. Hartwig,
20 Angew. Chem. 1998, 10, 2154, beschrieben ist.

Als substituierbare Gruppe L' bei den Verbindungen der Formel (VII) kann beispielsweise ein Halogenrest wie Br oder I oder eine herkömmliche Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Triflatrest verwendet werden.
25

Als Palladiumverbindung kann eine Palladium(II)-Verbindung, wie z.B. $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (dba=Dibenzylidenacetone) oder $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ oder eine Palladium(0)-Verbindung wie z.B. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ verwendet werden. Falls erforderlich, können dem Reaktionsgemisch noch zusätzlich ein Reduktionsmittel wie beispielsweise
30 Triphenylphosphin oder Tributylphosphin oder andere Zusatzstoffe wie beispielsweise Cu(I) zugesetzt werden.

Die Reaktion wird in Gegenwart einer herkömmlichen Base wie z.B. Na_2CO_3 , NaOH , NaOt-Bu oder Triethylamin durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen die vorstehend beim Verfahren C genannten organischen Lösungsmittel in Frage, wobei Ether wie beispielsweise Dimethoxyethan besonders bevorzugt sind. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+90^\circ\text{C}$, vorzugsweise von 0°C bis $+90^\circ\text{C}$ ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Verbindungen der Formel (VII) können auf einen der in der vorliegenden Anmeldung beschriebenen Wege zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) dargestellt werden, beispielsweise gemäß Verfahren A. Die Verbindungen der Formel (IX) sind käuflich erhältlich oder auf dem Fachmann bekannte herkömmliche Weise darstellbar.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren F wird zunächst eine Verbindung der Formel (IV) analog zum Verfahren B mit einer Verbindung der Formel (X) umgesetzt. Die Verbindung der Formel (X) besitzt zwei Abgangsgruppe E und E', welche voneinander unabhängig beispielsweise Halogen, beispielsweise Cl, Br, I, Tosylat, Mesylat, oder eine durch Reagenzien wie Diisopropylazodicarboxylat/ PPh_3 aktivierte Hydroxyfunktion (Mitsunobu-Reaktion) oder derartige Gruppen enthaltende Reste wie beispielsweise Halogenalkylreste wie Chlormethyl darstellen können. Die Abgangsgruppen E und E' müssen jedoch so gewählt werden, dass sie selektiv und unabhängig voneinander reagieren können. Man kann aber auch die Verbindung der Formel (X) bei der Umsetzung mit der Verbindung der Formel (IV) im Überschuss einsetzen. In diesem Fall können die Abgangsgruppen E und E' auch gleich sein.

Anschließend wird die so erhaltene Verbindung der Formel (XI) mit einem Amin der Formel (XII) in Gegenwart einer Base umgesetzt. Die Reaktion wird in Gegenwart einer herkömmlichen Base wie z.B. Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaOH , NaOt-Bu oder Triethyl-

amin durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen die vorstehend beim Verfahren C genannten organischen Lösungsmittel in Frage, wobei Acetonitril besonders bevorzugt ist. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+90^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von 0°C bis $+90^{\circ}\text{C}$ ausgeführt werden. Die Reaktion kann
5 bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt. Gegebenenfalls kann der Reaktionslösung eine katalytische Menge an Kaliumiodid zugegeben werden.

10 Die Verbindungen der Formel (X) und (XII) sind käuflich erhältlich oder auf dem Fachmann bekannte herkömmliche Weise darstellbar.

Bei den erfindungsgemäßen Verfahren G und H wird jeweils ein Alkohol (XIII) oder (XVI) mit einer Verbindung mit einer herkömmlichen Abgangsgruppe (XIV) oder
15 (XV) gemäß einer nukleophilen Substitutionsreaktion umgesetzt.

Als Abgangsgruppen E'' und E''' in den Verbindungen der Formeln (XIV) und (XV) kommen in Frage: Halogen, beispielsweise Cl, Br, I, Tosylat, Mesylat, oder eine durch Reagenzien wie Diisopropylazodicarboxylat/ PPh_3 aktivierte Hydroxyfunktion
20 (Mitsunobu-Reaktion).

Als Basen kommen beispielsweise Natriumcarbonat, Et_3N , DABCO, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , KOH, NaOH, NaH oder Silberoxid/Molekularsieb in Frage. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+90^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von 0°C bis $+90^{\circ}\text{C}$ ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt. Als Lösungsmittel kommen die vorstehend beim Verfahren C genannten organischen Lösungsmittel in Frage, wobei Benzol besonders bevorzugt sind.

30

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Verbindungen der Formeln (XIII) bis (XVI) können über eines der Verfahren I bis IV hergestellt werden, wo sie als Zwischenverbindungen beschrieben sind. Weiterhin kann die Verbindung XV beispielsweise über Bromierung mit PBr_3 oder $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ aus einer Verbindung der Formel XIII hergestellt werden.

Bei den erfindungsgemäßen Verfahren I und J wird ein Amin der Formel (XVIII) oder (XIX) mit einer Carbonylverbindung der Formel (XVII) oder (XX) umgesetzt. Dies kann entweder unter Bildung einer Schiffischen Base und anschließender Reduktion derselben oder auf direkte Weise unter Bedingungen einer reduktiven Alkylierung erfolgen.

Bei der ersten Variante werden die Reaktanden unter herkömmlichen Bedingungen (vgl. J. March, Advanced organic Chemistry, Wiley, 3rd ed., S. 796 f.) miteinander umgesetzt. Die so erhaltene Schiffische Base wird anschließend mit einem Reduktionsmittel zur gewünschten Aminoverbindung reduziert. Als Reduktionsmittel können die hierfür herkömmlich verwendeten Reduktionsmittel wie beispielsweise NaBH_4 , $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ oder NaCNBH_3 verwendet werden.

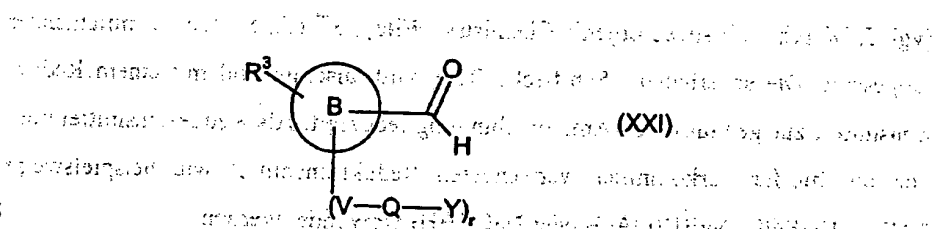
Bei der zweiten Variante werden die Reaktanden unter herkömmlichen Bedingungen (vgl. J. March, Advanced organic Chemistry, Wiley, 3rd ed., S. 798 f.) in Gegenwart eines Reduktionsmittels miteinander umgesetzt. Als Reduktionsmittel können die hierfür herkömmlich verwendeten Reduktionsmittel wie beispielsweise $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, NaCNBH_3 oder $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ verwendet werden.

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Verbindungen der Formel (XVII) können gemäß einem der Verfahren III oder IV hergestellt werden. Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Verbindungen der Formel (XVIII) oder (XX) können beispielsweise aus einer der bei den Verfahren I oder II erhaltenen Zwischenverbindungen durch herkömmliche Verfahren dargestellt werden. So sind die Amine (XVIII) beispielsweise durch Reaktion der entsprechenden Halogenide oder Tosylate

mit Phthalimid (Gabriel-Synthese) beziehungsweise die Aldehyde (XX) durch Oxidation der entsprechenden Alkohole auf bekannte Weise zugänglich. Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Verbindungen der Formel (XIX) können aus einer der bei den Verfahren III oder IV erhaltenen Zwischenverbindungen dargestellt werden, beispielsweise durch Umsetzung eines aus einem entsprechenden Alkohol erhaltenen Tosylats mit Benzylamin und anschließende hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe oder über die Reaktion der Verbindung der Formel (XVII) mit Benzylamin gemäß Verfahren [I] und anschließende hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe.

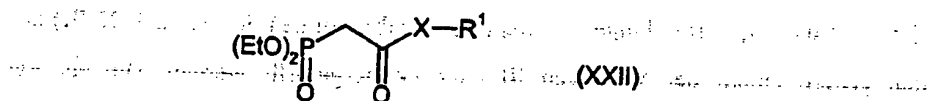
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), bei denen U für O, NH, S, SO oder SO₂ steht, können über das erfindungsgemäße Verfahren [K] hergestellt werden.

Hierbei werden Aldehyde der Formel (XXI)



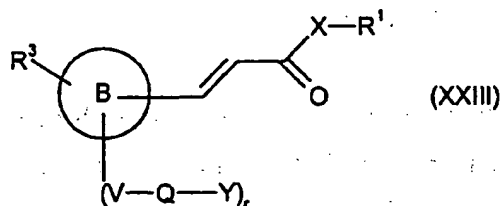
worin R³, V, Q, Y, r und B die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

mit Phosphorverbindungen der Formel (XXII)



worin X und R¹ die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

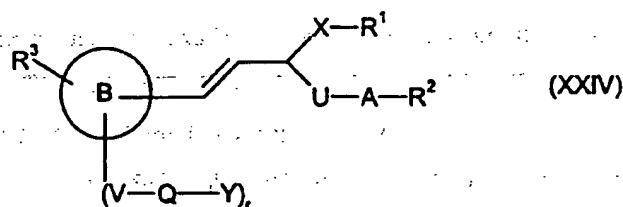
zu Verbindungen der Formel (XXIII)



worin

R^3 , V, Q, Y, r, B, X und R^1 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

umgesetzt und anschließend durch aufeinanderfolgende Reduktion der Alkengruppe und der Carbonylgruppe und anschließende Substitution der durch Reduktion der Carbonylgruppe erzeugten Hydroxygruppe beziehungsweise des durch Umsetzung mit Halogenierungsmitteln aus der Hydroxygruppe erzeugten Halogenrestes mit Alkoholen, primären Aminen oder Thiolen sowie gegebenenfalls anschließende Oxidation zu den entsprechenden Sulfoxid- oder Sulfonverbindungen in Verbindungen der Formel (XXIV) überführt,



worin

R^3 , V, Q, Y, r, B, X, U, A, R^2 und R^1 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben.

Die Aldehyde der Formel (XXI) sind beispielsweise aus den bei den Verfahren I und II als Zwischenprodukte eingesetzten Alkoholen durch dem Fachmann bekannte herkömmliche Oxidationsreaktionen zugänglich (vgl. z.B. J. March, Advanced organic Chemistry, 3rd ed., S. 1057 ff., Wiley).

5

Die Phosphorverbindungen der Formel (XXII) können beispielsweise durch Umsetzung von Alkandicarbonsäurederivaten, beispielsweise den entsprechenden Monoestern, mit Phosphonoessigsäurederivaten, beispielsweise den entsprechenden Diestern, hergestellt werden. Möglich ist aber auch die Synthese aus Phosphiten wie beispielsweise Triethylphosphit mit entsprechenden α -Halogenketonderivaten (Arbuzov-Rkt, vgl. z.B. J. March, Advanced organic Chemistry, 3rd ed., S. 848 ff., Wiley).

10

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel (XXI) mit Verbindungen der Formel (XXII) erfolgt in Gegenwart von Basen wie Alkalimetallhydriden, beispielsweise Natriumhydrid, Alkalimetallalkoholaten, beispielsweise Kalium-*t*-butylat, oder in Gegenwart von Salzen wie beispielsweise $MgCl_2$ und Basen wie Aminen, beispielsweise Triethylamin, oder der Hünig-Base. Die Reaktion wird vorzugsweise in organischen Lösungsmitteln, besonders bevorzugt in Tetrahydrofuran, bei Raumtemperatur oder unter leichtem Erhitzen durchgeführt.

20

Die so erhaltenen Carbonylverbindungen der Formel (XXIII) werden nach herkömmlichen, dem Fachmann bekannten Verfahren zu den entsprechenden Alkoholen reduziert (vgl. z.B. J. March, Advanced organic Chemistry, 3rd ed., S. 809 ff., Wiley). Besonders bevorzugt ist die Verwendung von komplexen Metallhydriden wie Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL), $NaBH_4$ oder $NaBH_4/CeCl \cdot 7 H_2O$. Die Reaktion wird vorzugsweise in organischen Lösungsmitteln wie beispielsweise Alkoholen wie Methanol unter Kühlung durchgeführt.

25

Die olefinische Doppelbindung der so erhaltenen Hydroxyverbindungen kann nach herkömmlichen, dem Fachmann bekannten Verfahren hydriert werden (vgl. z.B. J.

30

March, Advanced organic Chemistry, 3rd ed., S. 691 ff., Wiley). Bevorzugt ist die Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Metallkatalysators wie Pd/C oder Raney-Nickel in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Ethylacetat.

- 5 Die Einführung des Restes U-A-R² kann auf mehreren Wegen erfolgen. Beispielsweise kann die Hydroxyverbindung unter Mitsunobu-Bedingungen (vgl. O. Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1-28) mit entsprechenden Alkoholen, Phenolen, primären Aminen oder Thiolen umgesetzt werden. Die Hydroxygruppe kann aber auch erst in eine Abgangsgruppe überführt werden, welche anschließend durch entsprechende Alko-
- 10 hole, Phenole, primäre Amine oder Thiole in Gegenwart einer Base wie beispielsweise DABCO, Triethylamin, NaH, NaOH, KOH, LDA, Natriumamid oder besonders bevorzugt Kaliumcarbonat substituiert werden kann. Als Abgangsgruppen sind erfindungsgemäß bevorzugt Halogenreste wie Cl, Br oder I, welche durch Umsetzung der Hydroxyverbindung mit beispielsweise SOCl₂, SOBr₂, POCl₃, PCl₅, PCl₃, PBr₃ usw.
- 15 einführbar sind, der Tosylatrest, welcher beispielsweise durch Umsetzung mit Tosylchlorid einführbar ist, der Mesylatrest, welcher beispielsweise durch Umsetzung mit MsCl einführbar ist, oder der Triflatrest, welcher durch Umsetzung mit beispielsweise Tf₂O oder TfCl einführbar ist.

- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), führen zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregations-
- 25 hemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatcyclase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt.

- 30 Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzin-

suffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäß-
erkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrank-
ungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische
Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach
5 Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan
transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von
Arteriosklerose, fibrotischen Erkrankungen wie Leberfibrose oder Lungenfibrose,
asthmatischen Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispiels-
weise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion und
10 Inkontinenz sowie zur Behandlung von Glaucoma eingesetzt werden.

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen, insbesondere die
Verbindungen der allgemeinen Formel (I), stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung
von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-
15 Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Beseitigung
kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur
Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignen sich auch zur Behandlung von
Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressions-
zuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie
20 zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelauf-
nahme.

Weiterhin eignen sich die Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung
und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

25 Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarkt-
geschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-
Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die
Verbindungen der allgemeinen Formel (I), zur Bekämpfung von Schmerzzuständen
30 eingesetzt werden.

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel eingesetzt werden.

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

5

Kaninchen werden durch intravenöse Injektion von Thiopental-Natrium narkotisiert bzw. getötet (ca. 50 mg/kg,) und entblutet. Die Arteria Saphena wird entnommen und in 3 mm breite Ringe geteilt. Die Ringe werden einzeln auf je einem triangel-förmigen, am Ende offenen Häkchenpaar aus 0,3 mm starkem Spezialdraht (Remanium®) montiert. Jeder Ring wird unter Vorspannung in 5 ml Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; CaCl₂ x 2 H₂O: 1; MgSO₄ x 7 H₂O: 1,4; KH₂PO₄: 1,2; NaHCO₃: 25; Glucose: 10; Rinderserumalbumin: 0,001 %. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert, sowie parallel auf Linienschreibern registriert. Kontraktionen werden durch Zugabe von Phenylephrin induziert.

Nach mehreren (allgemein 4) Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in steigender Dosierung zugesetzt und die Höhe der unter dem Einfluss der Testsubstanz erzielten Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die in der Vorkontrolle erreichte Kontraktion auf 50 % zu reduzieren (IC₅₀). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl. Der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1 %.

25

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt:

Tabelle 1: Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Beispiel	IC ₅₀ (nM)
26	1,9
29	2,5
30	3500
34	170
72	0,2
76	5,2
78	5,8
81	3,9
93	0,2
116	190
132	220
150	30
164	580

Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) in vitro

- 5 Die Untersuchungen zur Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) und die erfindungsgemäßen Verbindungen mit und ohne Natriumnitroprussid sowie mit und ohne den Häm-abhängigen sGC-Inhibitor 1H-1,2,4-Oxadiazol-(4,3a)-chinoxalin-1-on (ODQ) wurden nach der in folgender Literaturstelle im Detail be-
- 10 schriebenen Methode durchgeführt: M. Hoenicka, E.M. Becker, H. Apeler, T. Siri-choke, H. Schroeder, R. Gerzer und J.-P. Stasch: Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide. J. Mol. Med. 77 (1999), 14-23.
- 15 Die Häm-freie Guanylatcyclase wurde durch Zugabe von Tween 20 zum Probenpuffer (0,5% in der Endkonzentration) erhalten.

Die Aktivierung der sGC durch eine Prüfsubstanz wird als n-fache Stimulation der Basalaktivität angegeben.

5 Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt:

Tabelle 2: Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) in vitro

Bsp. 93 Konzentration (μM)	Stimulation (n-fach)				
	Häm-haltige sGC			Häm-freie sGC	
	Basal	+ SNP (0.1 μM)	+ ODQ (10 μM)	Basal	+ ODQ (10 μM)
0	1	15	1	1	1
0.1	17	45	84	436	392
1.0	23	44	151	476	435
10	33	54	178	541	500

- 10 Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, dass eine Stimulation sowohl des Häm-haltigen als auch des Häm-freien Enzyms erreicht wird. Weiterhin zeigt eine Kombination aus sGC-Stimulator und Natriumnitroprussid (SNP), einem NO-Donor, keine synergistischen Effekt, d.h. die Wirkung von SNP wird nicht potenziert, wie dies bei über einem Häm-abhängigen Mechanismus wirkenden sGC-Stimulatoren zu erwarten wäre. Darüber
- 15 über hinaus wird die Wirkung des erfindungsgemäßen sGC-Stimulators durch den Häm-abhängigen Inhibitor der löslichen Guanylatcyclase ODQ nicht blockiert. Die Ergebnisse aus Tabelle 2 belegen somit den neuen Wirkmechanismus der erfindungsgemäßen Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase.
- 20 Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), enthält sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Wirkstoff können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

5 Die therapeutisch wirksamen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

10 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können ausser den erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere den Verbindungen der allgemeinen Formel (I), auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

15 Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

20 Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand von nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen näher dargestellt. Soweit nicht anderweitig angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprocente.

Beispiele**Abkürzungen:**

- 5 RT: Raumtemperatur
 EE: Essigsäureethylester
 BABA: n-Butylacetat/n-Butanol/Eisessig/Phosphatpuffer pH 6
 (50:9:25.15; org. Phase)

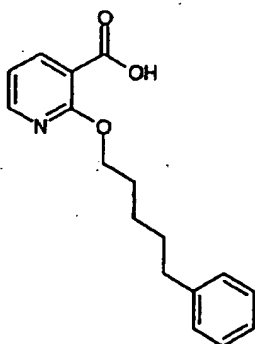
10 **Laufmittel für die Dünnschichtchromatographie:**

- T1E1: Toluol - Essigsäureethylester (1:1)
 T1EtOH1: Toluol - Methanol (1:1)
 C1E1: Cyclohexan - Essigsäureethylester (1:1)
15 C1E2: Cyclohexan - Essigsäureethylester (1:2)

Ausgangsverbindungen**Darstellung der Phosphoniumverbindungen**

20

Ia: 2-(5-Phenylpentyloxy)nicotinsäure

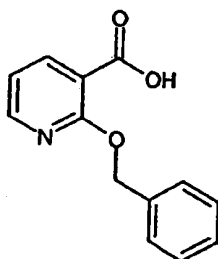


5 Zu einer Suspension von 635 mg (15,9 mmol) 60%-igem Natriumhydrid in 25 ml DMF bei 0°C wird langsam 1,00 g (6,35 mmol) 2-Chlornicotinsäure zugegeben und anschließend 30 min bei 0°C gerührt. 1,15 g (6,98 mmol) 5-Phenyl-1-pentanol werden in 5ml DMF gelöst und langsam zur vorstehenden Reaktionslösung getropft. Die Lösung wird 3,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dann auf 75°C erhitzt und über Nacht weiter gerührt. Die Substanz wird in Wasser aufgenommen, dann Essigester zugegeben, und die wässrige Phase mit 1M HCl angesäuert. Dann wird mit Essigester extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

10

Das Produkt wird roh weiter umgesetzt.

Ib: 2-(5-Benzoyloxy)nicotinsäure

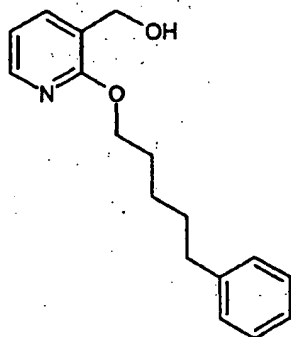


15

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel Ia mit 4,00 g (25,4 mmol) Benzylalkohol als alkoholischer Komponente.

Ausbeute: 5,02 g (86,4 % d.Th.)

20 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,50 (m, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,10 (m, 1H), 5,60 (s, 2H).

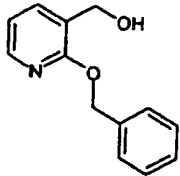
IIa) 2-(5-Phenylpentoxy)-3-pyridinylmethanol

- 5 500 mg (1,75 mmol) der Säure aus Bsp. Ia wurden in 20 ml Tetrahydrofuran (THF) bei 0°C unter Argon gelöst. Dann wurden langsam 3,5 ml (3,5 mmol) einer LiAlH₄-Lösung (1M in THF) zugegeben. Es wurde für 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt, langsam 1 ml Wasser, 1 ml 1N Natronlauge und 3 ml Wasser zugegeben. Bei Raumtemperatur wurden noch ca. 50ml Wasser
- 10 hinzugegeben. Dann wurde mit Essigester extrahiert und mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

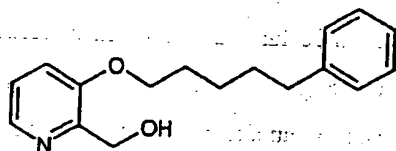
Ausbeute: 410 mg (86,4 % d.Th.)

- ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,00 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,20 (m, 5H), 6,80 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,40 (t, 2H), 3,60 (t, 1H), 2,60 (m, 2H), 1,90-1,20 (m, 6H).
- 15

Analog wurde hergestellt:

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
IIb (aus Bsp. Ib)		94,2	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 8,00 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,20 (m, 5H), 6,90 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,70 (bs, 2H), 2,20 (bs, 1H)

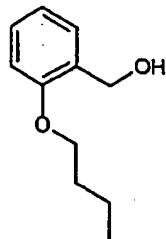
5 *IIc: 3-(5-Phenylpentoxy)-2-pyridinylmethanol*



10 1,9 g (6,01 mmol) Phenylpentylbromid, 1,00 g (8,00 mmol) 2-Hydroxymethyl-3-pyridinol und 1,2 g (8,8 mmol) Kaliumcarbonat werden über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Es wird in Essigester aufgenommen, mit Wasser, 2N Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 853 mg (52,3 % d. Th.)

15 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,10 (m, 1H), 7,40-7,10 (m, 7H), 4,80 (d, 2H), 4,40 (t, 1H), 4,00 (t, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,90-1,20 (m, 6H)

IId) 2-Butyloxybenzylalkohol

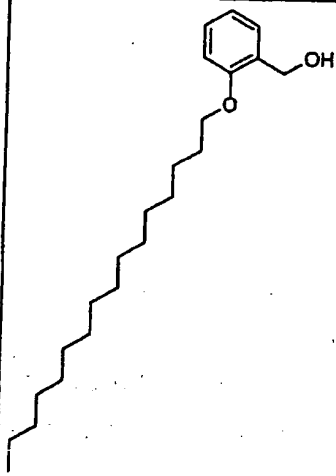
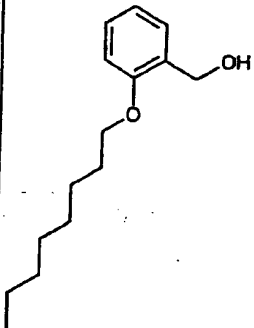
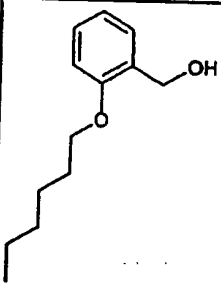
12,4 g (90,5 mmol) Butylbromid, 11,2 g (90,5 mmol) 2-Hydroxybenzylalkohol und
 5 12,5 g (90,5 mmol) Kaliumcarbonat werden in 270 ml 2-Propanol unter Rückfluss
 über Nacht erhitzt. Die Suspension wird abgekühlt, in Essigester aufgenommen und
 mit 1N Natronlauge und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und
 im Vakuum eingedampft.

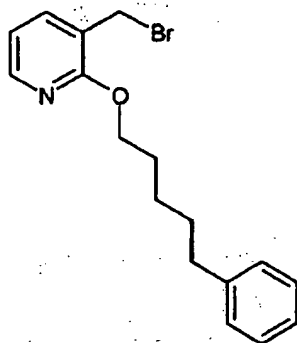
Ausbeute: 12,8 g (78,3% d. Th).

10 R_f (SiO₂, C4E1): 0,14

Analog wurden dargestellt:

Beispiel	Formel	Ausbeute (%)	R_f -Wert
IIf (aus Heptyliodid)		96,3	0,57 (C1E1)
IIf (aus 4-Phenylbenzyl- bromid)		90,8	0,53 (C1E1)

Beispiel	Formel	Ausbeute (%)	R _F -Wert
IIg (aus CH ₃ (CH ₂) ₁₅ Br)		88,9	0,56 (C1E1)
IIh (aus Octylbromid)		82,9	0,63 (C1E1)
IIi (aus Hexylbromid)		74,5	0,69 (C1E1)

IIIa: 3-(Bromomethyl)-2-(5-phenylpentoxy)pyridin

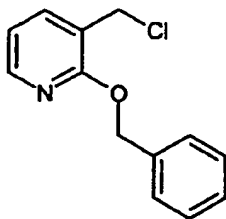
5 410 mg (1,51 mmol) des Alkoholes aus Bsp. IIa werden in Toluol/Dichlormethan 2:1 gelöst. Dann werden 820 mg (3,03 mmol) Phosphortribromid zugegeben und bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt. Die Substanz wird in gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen, mit Essigester extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und durch Säulenchromatographie gereinigt.

10

Ausbeute: 321 mg (63,8 % d.Th.)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,10 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,20 (m, 5H), 6,80 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,40 (t, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,90-1,20 (m, 6H).

15 *IIIb: 2-Benzoyloxy-3-chloromethylpyridin*



1,48 g (6,88 mmol) des Alkoholes aus Bsp. IIb werden in Dichlormethan gelöst und mit 5 ml (68,8 mmol) Thionylchlorid versetzt. Die Lösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, und das Lösungsmittel anschließend in Vakuum eingedampft. Dabei fällt das Produkt als Hydrochlorid aus. Es wird in Wasser und Essigester aufgenommen, mit Natronlauge gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft.

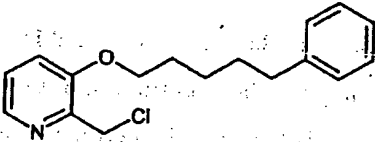
20

Ausbeute: 769 mg (47,9 % d.Th.)

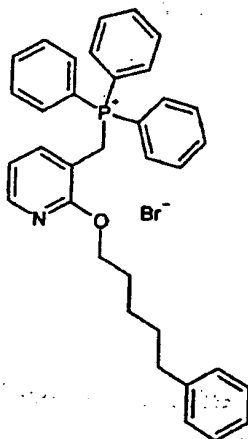
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,00 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,20 (m, 5H), 6,80 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,60 (s, 2H).

5

Analog wurden dargestellt:

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
IIIc (aus IIc)		88,1	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8,20 (m, 1H), 7,70-7,20 (m, 7H), 4,70 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 1,90-1,50 (m, 6H)

10 *IVa: (2-(5-Phenylpentoxy)-3-pyridinyl)methyltriphenylphosphoniumbromid*



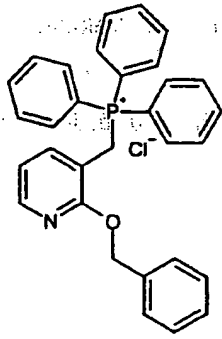
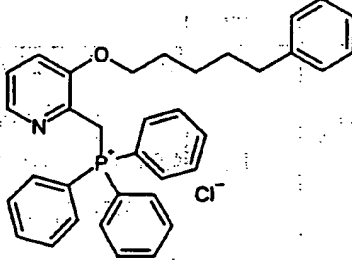
15 321 mg (0,96 mmol) des Bromids aus Bsp. IIIa und 264 mg (1,00 mmol) Triphenylphosphin werden in 20 ml Toluol 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungs-

mittel wird in Vakuum eingedampft; der Rückstand wird mit Ethylether zerkleinert, filtriert, getrocknet.

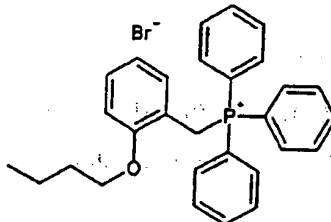
Ausbeute: 322 mg (56,3 % d.Th.)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,80-7,10 (m, 21H), 6,80 (m, 2H), 5,45 (d, J=15Hz, 2H), 3,70 (t, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,60-1,30 (m, 6H).

Analog wurden dargestellt:

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
IVb (aus IIIb)		86,6	¹ H-NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO): 8,10 (m, 1H), 7,90-7,20 (m, 21H), 6,90 (m, 1H), 5,00 (d, J=15Hz, 2H), 4,90 (s, 2H)
IVc (aus IIIc)		48,9	¹ H-NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO): 7,80-7,10 (m, 23H), 5,30 (d, J=15Hz, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,60-1,30 (m, 6H)

IVd: 2-(Butyloxy)benzyltriphenylphosphoniumbromid

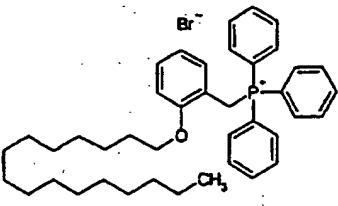
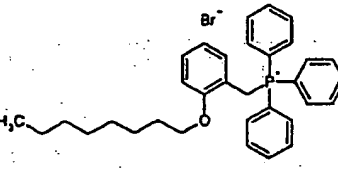
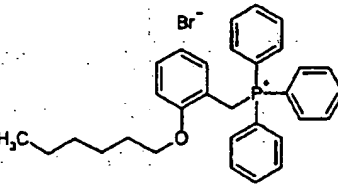
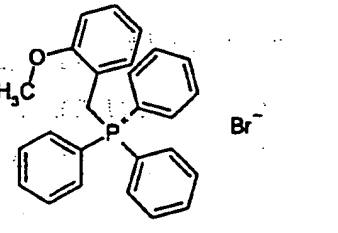
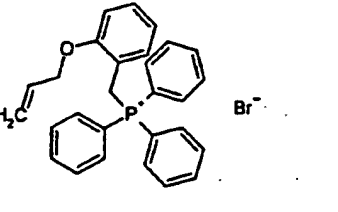


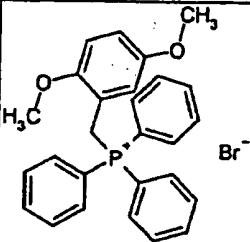
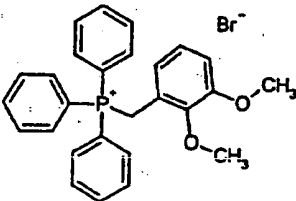
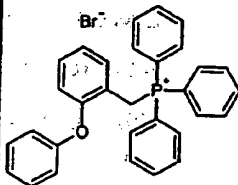
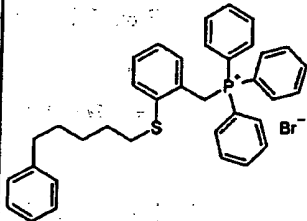
8,2 g (45,5 mmol) des Benzylalkohols II d und 15,6 g (45,5 mmol) Triphenylphosphoniumhydrobromid werden in 100 ml Acetonitril unter Rückfluss 5 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft, und anschließend wird Diethylether zugegeben. Das Feststoff wird filtriert und im Vakuum getrocknet. Das Produkt wird roh weiter umgesetzt.

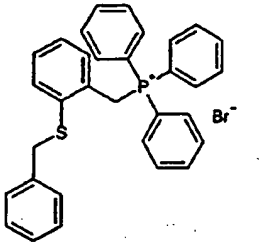
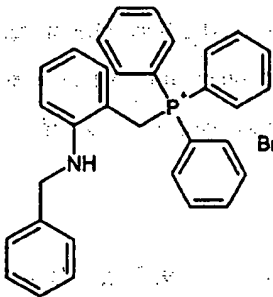
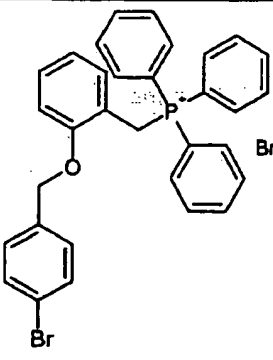
¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO): 7,80-6,70 (m, 19H), 4,90 (d, J=15Hz, 2H), 3,40 (t, 2H), 1,30 (m, 4H), 0,90 (t, 3H).

Analog wurden hergestellt:

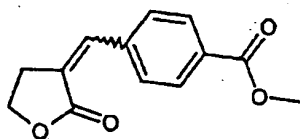
Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
IVe (aus IIe)		91,2	¹ H-NMR (200 MHz, d ⁶ -DMSO): 7,80-6,70 (m, 19H), 4,90 (d, J=15Hz, 2H), 3,40 (m, 2H), 1,30 (m, 10H), 0,90 (t, 3H)
IVf (aus II f)		88,3	¹ H-NMR (200 MHz, d ⁶ -DMSO): 7,80-6,70 (m, 28H), 5,00 (d, J=15Hz, 2H), 4,70 (s, 2H)

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
IVg (aus IIg)		69,1	¹ H-NMR (200 MHz, d ⁶ -DMSO): 7,80-6,70 (m, 19H), 4,90 (d, J=15Hz, 2H), 3,40 (m, 2H), 1,30 (bs, 28H), 0,90 (t, 3H)
IVh (aus IIh)		95,2	¹ H-NMR (200 MHz, d ⁶ -DMSO): 7,90-6,70 (m, 19H), 4,90 (d, J=15Hz, 2H), 3,40 (m, 2H), 1,30 (m, 12H), 0,90 (t, 3H)
IVi (aus IIi)		97,6	¹ H-NMR (200 MHz, d ⁶ -DMSO): 7,90-6,70 (m, 19H), 4,90 (d, J=15Hz, 2H), 3,40 (m, 2H), 1,30 (m, 8H), 0,90 (t, 3H)
IVj (aus 2-Methoxybenzyl-alkohol)		87,2	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7,80-7,20 (m, 17H), 6,80 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,20 (d, J=15Hz, 2H), 3,20 (s, 3H)
IVk (aus 2-Allyloxybenzyl-alkohol)		85,7	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7,80-7,20 (m, 17H), 6,80 (t, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,20 (d, J=15Hz, 2H), 5,10 (m, 2H), 3,90 (m, 2H)

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
IVl (aus 2,5-Dimethoxybenzyl-alkohol)		77,6	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7,80-7,50 (m, 15H), 7,00 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,20 (d, J=15Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,10 (s, 3H)
IVm (aus 2,3-Dimethoxybenzyl-alkohol)		roh	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7,90-7,50 (m, 15H), 7,00 (m, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,00 (d, J=15Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (s, 3H)
IVn (aus 2-Phenoxybenzyl-alkohol)		99,8	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7,80-7,00 (m, 20H), 6,90 (t, 1H), 6,50 (t, 3H), 5,00 (d, J=15Hz, 2H)
IVo (aus 2-(5-Phenylpentylsulfanyl)benzyl-alkohol)		98,7	¹ H-NMR (200 MHz, d ⁶ -DMSO): 7,80-6,70 (m, 24H), 5,60 (d, J=15Hz, 2H), 2,60 (m, 4H), 1,60-1,30 (m, 6H)

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
IVp (aus 2-Benzylsulfanylbenzylalkohol)		90,9	$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d^6 -DMSO): 8,00-7,00 (m, 24H), 5,00 (d, $J=15\text{Hz}$, 2H), 3,90 (s, 2H)
IVq (aus 2-Benzylamino-1-phenylethanol)		100	$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d^6 -DMSO): 7,80-6,30 (m, 24H), 6,05 (m, 1H), 5,00 (d, $J=15\text{Hz}$, 2H), 3,90 (d, 2H)
IVr (aus 4-Bromobenzylbromid und 2-Hydroxybenzylalkohol)			

V: Methyl 4-[[2-oxodihydro-3(2H)-furanilyden]methyl]benzoat

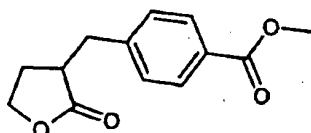


5 Ein Gemisch aus 40,00 g (0,12 mol) 3-(Triphenylphosphoranylidene)dihydro-2(3H)-furanon und 20,85 g (0,13 mol) Methyl-4-formylbenzoat wird in 240 ml Dimethylsulfoxid 18 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 400 ml Chloroform versetzt und fünfmal mit 200 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird mit Diethylether verrührt und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 17,82 g (66,4% der Theorie)

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ= 3,30 (m, 2H), 3,990 (s, 3H), 4,45 (t, 2H), 7,25 (d, 2H), 8,03 (d, 2H).

VI: Methyl 4-[(2-oxotetrahydro-3-furanyl)methyl]benzoat

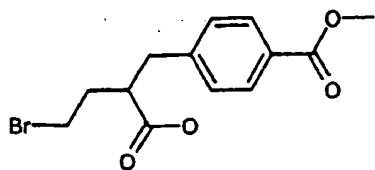


20 20,00 g (0,09 mol) Methyl 4-[[2-oxodihydro-3(2H)-furanilyden]methyl]benzoat aus Bsp. V werden in 240 ml Eisessig suspendiert mit 2,00 g 10% Palladium-Kohle versetzt und 4 Stunden lang bei Normaldruck hydriert. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert.

Ausbeute: 19,00 g (92,4 % der Theorie)

25 ¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ= 1,9 (m, 1H) 2,15 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,1 (m, 1 H), 4,2 (m, 1H), 7,25 (d, 2H), 8,03 (d, 2H).

VII: 4-Bromo-2-[4-(methoxycarbonyl)benzyl]butansäure



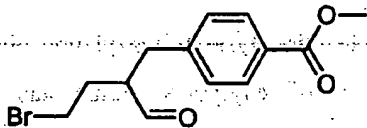
5 9,00 g (38,42 mmol) Methyl 4-[(2-oxotetrahydro-3-furanyl)methyl]benzoat aus Bsp. VI werden in 54 ml einer 33-prozentigen HBr-Lösung in Eisessig suspendiert und 40 min bei 80°C gerührt. Die Reaktionslösung wird auf Eiswasser gegossen, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

10 Ausbeute: 11,01 g (90,9 % der Theorie).

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ= 1,90 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,92 (d, 2H).

VIII: Methyl 4-(4-bromo-2-formylbutyl)benzoat

15



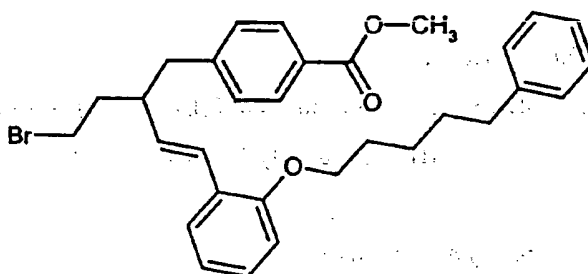
10,7 g (33,95 mmol) 4-Bromo-2-[4-(methoxycarbonyl)benzyl]butansäure aus Bsp. VII in 200 ml THF werden bei 0°C mit 40,74 ml (40,74 mmol) einer 1M Lösung von Boran in THF versetzt und unter Erwärmen auf Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. Überschüssiges Boran wird durch Zugabe von Wasser zerstört. Nach Extraktion mit Ether wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Es verbleiben 10,23 g (33,92 mmol) des sehr instabilen Methyl 4-[4-bromo-2-(hydroxymethyl)butyl]benzoat, die unmittelbar in 100 ml Methylenchlorid gelöst und zu einer Suspension von 10,98 g (50,92 mmol) Pyridiniumchlorochromat in 200 ml Methylenchlorid getropft werden.

Nach 3,5 Stunden wird die Lösung über Kieselgel filtriert, gut mit Ether nachgewaschen und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch Blitzchromatographie an Kieselgel (0,04-0,063 nm) mit Methylenchlorid/Methanol 3/1 als Laufmittel gereinigt.

5 Ausbeute: 7,08 g (69,7 % der Theorie)

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1,85 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 9,70 (s, 1H).

10 IX: Methyl-4-((E/Z)-2-(2-bromoethyl)-4-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}-3-butenyl)benzoat

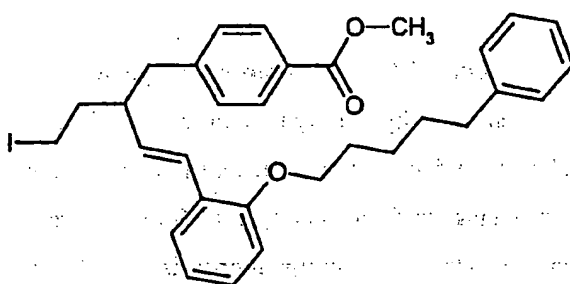


15 5,97 g (10,03 mmol) Triphenyl {2-[(5-phenylpentyl)oxy]benzyl}phosphoniumbromid (herstellbar analog Bsp. IId bis IVd mit 5-Phenylpentylbromid statt Butylbromid) werden in 80 ml THF suspendiert und bei 0°C mit 7,52 ml einer 1,6M n-Butyllithiumlösung in n-Hexan versetzt. Man rührt 30 Minuten und kühlt dann auf -20°C, woraufhin 3,00 g (10,03 mmol) Methyl 4-(4-bromo-2-formylbutyl)benzoat aus Bsp. VIII, gelöst in 20 ml THF, zugesetzt werden. Nach weiteren 30 min bei -20°C versetzt man mit Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch Blitzchromatographie an Kieselgel (0,04-0,063 nm) mit Cyclohexan/ Methylenchlorid 1/1 als Laufmittel gereinigt.

25 Ausbeute: 2,53 g (46,5% der Theorie) des E/Z Isomerengemisches im Verhältnis 15:85

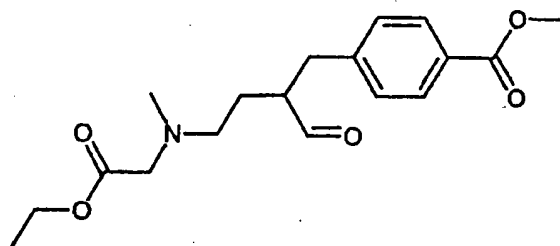
¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1,40 (m, 1H), 1,65 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 6,00 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,1-7,4 (m, 10H), 7,85 (d, 2H).

- 5 X: Methyl-4-((E/Z)-2-(2-iodoethyl)-4-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}-3-butenyl)benzoat



- 10 500,0 mg (0,930 mmol) Methyl-4-((E/Z)-2-(2-bromoethyl)-4-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}-3-butenyl)benzoat aus Bsp. IX und 153,95 mg (1,03 mmol) Natriumiodid werden in 2 ml Aceton 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man filtriert vom Feststoff ab, versetzt das Filtrat mit Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die Organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über
15 Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.
Ausbeute: 550,3 mg (97 % der Theorie)

XI: Methyl-4-{4-[(2-ethoxy-2-oxoethyl)(methyl)amino]-2-formylbutyl}benzoat

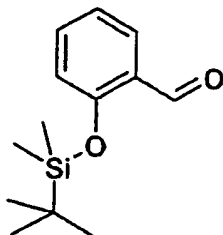


- 0,500 g (1,67 mmol) Methyl-4-(4-bromo-2-formylbutyl)benzoat aus Bsp. VIII,
 5 0,257 g (1,67 mmol) Sarcosinethylesterhydrochlorid und 0,309 g (3,68 mmol)
 Natriumhydrogencarbonat werden in 10 ml Acetonitril 1 Stunde unter Rückfluss er-
 hitzt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt, mit 50 ml Wasser versetzt und mit
 Ethylacetat mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ge-
 sättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das
 10 Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch Chromatogra-
 phie an Kieselgel (0,04-0,063 nm) mit Methylenchlorid/Methanol 100:3 als Lauf-
 mittel gereinigt.

Ausbeute: 0,479 g (85,4 % der Theorie)

15 XII: 8-(2-Hydroxyphenyl)-6-(4-Methoxycarbonylphenoxy)-octansäuremethylester

XIIa: 2-[(tert-Butyl(dimethyl)silyl)oxy]benzaldehyd



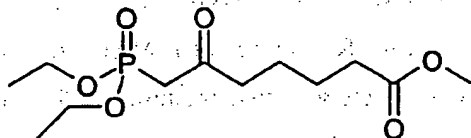
20

Zu einer Lösung von 10,00 g (81,89 mmol) Salicylaldehyd und 6,13 g (90,07 mmol)
 Imidazol in 82 ml DMF wurden 13,58 g (90,07 mmol) t-Butyldimethylsilylchlorid

(TBDMSCl) zugegeben. Man rührte bei Raumtemperatur und kontrollierte die Reaktion per Dünnschichtchromatographie (Cyclohexan/EE 10:1). Die Mischung wurde mit 1 N NaOH versetzt und mit Petrolether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Produkt chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/EE 10:1). Man erhielt 16,94 g (87,5 %) einer klaren Flüssigkeit.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.18 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (dt, J = 8.1 Hz, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 9.3 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 10.37 (s, 1H).

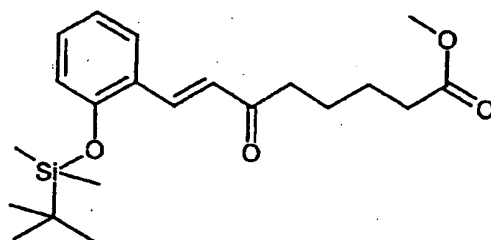
XIIb: 7-(Diethoxyphosphoryl)-6-oxoheptansäuremethylester



Zu einer Lösung von 15,00 g (74,95 mmol) Phosphonoessigsäurediethylester in 400 ml Toluol wurden bei 0°C 30,34 g (299,79 mmol) Triethylamin sowie 12,21 g (112,42 mmol) Trimethylchlorsilan zugetropft. Man rührte 1 h bei Raumtemperatur und fügte 7,14 g (74,95 mmol) Magnesiumchlorid zu. Man rührte eine Stunde und tropfte 16,56 g (89,94 mmol) Adipinsäuremonomethylesterchlorid zu. Die Mischung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Wasser versetzt. Man extrahierte mit Diethylether, trocknete die organischen Phasen über Na_2SO_4 und entfernte das Lösungsmittel. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Ethylacetat). Man erhielt 7,83 g (35,5 %) einer klaren Flüssigkeit.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 1.59 – 1.66 (m, 4H), 2.25 – 2.40 (m, 2H), 2.59 – 2.70 (m, 2H), 3.07 (d, J = 22.9 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.14 (quint, J = 7.2 Hz, 4H).

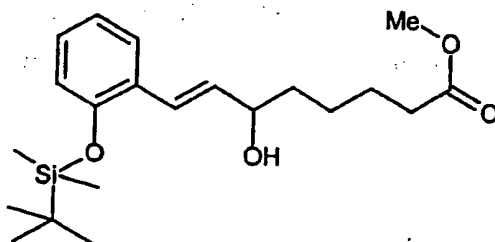
XIIc: (E)-8-(2-{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}phenyl)-6-oxo-7-octensäuremethylester



- 5 Zu einer Lösung von 3,20 g (10,87 mmol) 7-(Diethoxyphosphoryl)-6-oxoheptansäuremethylester aus Bsp. XIIb in 53 ml THF wurden unter Argon 0,26 g (10,87 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Man rührte 30 min bei Raumtemperatur und tropfte eine Lösung von 9,06 mmol 2-{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}benzaldehyd aus Bsp. XIIa
10 in 20 ml THF zu und rührte 18 h bei Raumtemperatur. Man versetzte mit Wasser, extrahierte mit Ethylacetat, trocknete die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ und entfernte das Lösungsmittel. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/EE 10:1). Man erhielt 2,51 g (67,8 %) einer farblosen Flüssigkeit.

15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.24 (s, 6H), 1.05 (s, 9H), 1.62 – 1.77 (m, 4H), 2.29 – 2.41 (m, 2H), 2.62 – 2.73 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 6.67 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 – 7.30 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H).

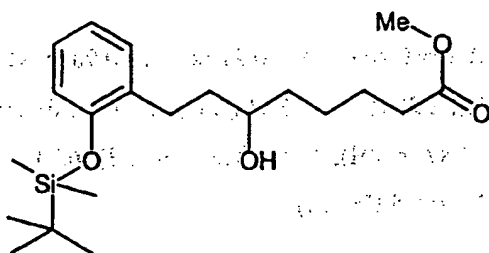
20 *XIIId: (E)-8-(2-{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}phenyl)-6-hydroxy-7-octensäuremethylester*



Zu einer Lösung von 1,436 g (3,86 mmol) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ und 3,67 mmol (E)-8-(2-
 5 {{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}phenyl)-6-oxo-7-octensäuremethylester aus Bsp.
 XIIc in 30 ml Methanol wurden bei 0°C 0,146 g (3,86 mmol) Natriumborhydrid zu-
 gegeben. Man rührte die Mischung bei 0°C und kontrollierte den Reaktionsverlauf
 per Dünnschichtchromatografie. Man versetzte mit gesättigter NH_4Cl -Lösung, extra-
 10 hierte mit Ethylacetat und trocknete die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 .
 Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/EE 10:2).
 Man erhielt 1,38 g (91,5 %) einer farblosen Flüssigkeit.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.01 (s, 6H), 0.80 (s, 9H), 1.13 – 1.54 (m, 7H),
 10 2.11 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.99 – 4.11 (m, 1H), 5.93 (dd, J = 15.9 Hz, J =
 6.9 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 6.63 – 6.73 (m, 2H), 6.90 (dt, J =
 8.0 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.8 Hz, J = 1.7 Hz, 1H).

XIIe: 8-(2-{{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}phenyl)-6-hydroxyoctansäuremethylester

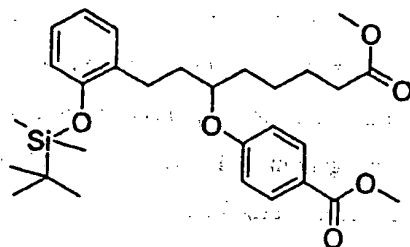


Zu einer Lösung von 4,38 mmol der Verbindung aus Bsp. XIIId in 22,5 ml Ethylace-
 20 tat wurden 30 mg Palladium auf Kohle (10 %) zugegeben. Man rührte unter einer
 Wasserstoffatmosphäre bis keine weitere Absorption zu beobachten war, filtrierte
 über Celite und entfernte das Lösungsmittel.

Ausbeute: 82,2 %

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.25 (s, 3H), 0.26 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.20 – 1.84
 (m, 9H), 2.26 – 2.38 (m, 2H), 2.66 – 2.78 (m, 2H), 3.49 – 3.62 (m, 1H), 3.67 (s, 3H),
 25 6.75 – 6.84 (m, 1H), 6.85 – 6.94 (m, 1H), 7.02 – 7.19 (m, 2H).

XII f: 8-(2-{{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}phenyl)-6-(4-Methoxycarbonylphenoxy)-octansäuremethylester

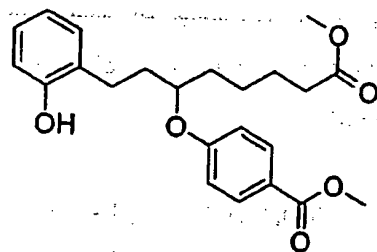


5 Zu einer Lösung von 55,32 mg (0,36 mmol) 4-Hydroxybenzoesäuremethylester und 95,36 mg (0,36 mmol) Triphenylphosphin in 2,5 ml THF tropfte man innerhalb von 2 h eine Lösung von 0,24 mmol der Verbindung aus Bsp. XII e und 63,32 mg (0,36 mmol) DEAD in 2,5 ml THF zu. Man rührte 18 h bei Raumtemperatur, versetzte mit 40 ml Diethylether, filtrierte und entfernte das Lösungsmittel. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/EE 10:1).

Ausbeute: 64,3 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.20 (s, 3H), 0.21 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.31 – 1.77 (m, 6H), 1.84 – 2.07 (m, 2H), 2.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.54 – 2.68 (m, 1H), 2.70 – 2.81 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.25 – 4.38 (m, 1H), 6.74 – 6.88 (m, 4H), 7.01 – 7.10 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H).

XII: 8-(2-Hydroxyphenyl)-6-(4-Methoxycarbonylphenoxy)-octansäuremethylester

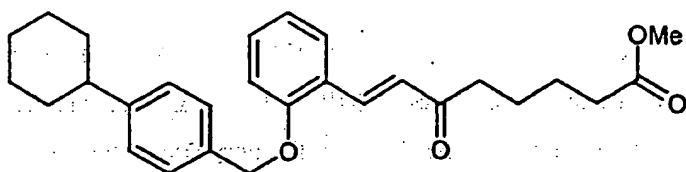


20 Eine Lösung von 1,30 g (2,53 mmol) der Verbindung aus Bsp. XII f wurde mit 2,78 ml (2,78 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) (1 M in THF) versetzt. Man rührte bei Raumtemperatur und verfolgte den Reaktionsverlauf per DC

(Kieselgel, Cyclohexan/EE 10:1, KMnO_4). Nach beendeter Reaktion versetzte man mit Wasser, extrahierte mit Diethylether, trocknete die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 und entfernte das Lösungsmittel. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt und man erhielt 0,85 g (84,24 %) einer klaren Flüssigkeit.

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 – 1.78 (m, 6H), 1.90 – 2.04 (m, 2H), 2.30 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.60 – 2.72 (m, 1H), 2.72 – 2.83 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.33 (quint, J = 5.9 Hz, 1H), 5.31 (bs, 1H), 6.71 – 6.88 (m, 4H), 7.01 – 7.14 (m, 2H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

10 XIII: (7E)-8-{2-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}-6-oxo-7-octensäuremethylester

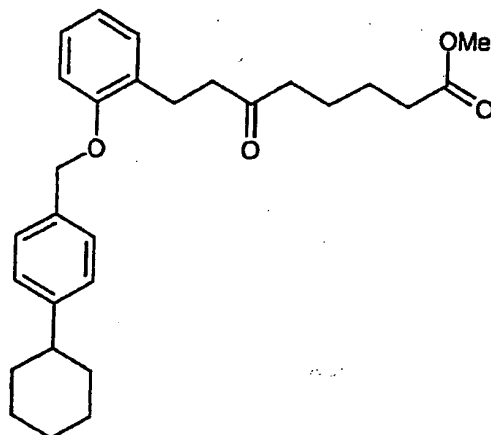


- 15 Zu einer Suspension von 0,25 g (10,19 mmol) Natriumhydrid in 20 ml THF wurde unter Argon eine Lösung von 3,00 g (10,19 mmol) 7-(Diethoxyphosphoryl)-6-oxo-heptansäuremethylester XIIb in 10 ml THF zugetropft. Nach 30 min wurde eine Lösung von 2,50 g (8,49 mmol) 2-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]benzaldehyd (erhältlich aus Salicylaldehyd und 4-Cyclohexylbenzylchlorid in 10 ml THF zugetropft. Die Mischung wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit Wasser,
- 20 extrahiert mit Ethylacetat und trocknet die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 . Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 10:1).

Ausbeute: 2.82 g (76.41 %).

- 25 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.10 – 1.98 (m, 14H), 2.23 – 2.74 (m, 5H), 3.66 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.80 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.88 – 7.08 (m, 2H), 7.15 – 7.43 (m, 5H), 7.47 – 7.63 (m, 1H), 7.95 (d, J = 16.4 Hz, 1H).

XIV: 8-{2-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}-6-oxooctansäuremethylester

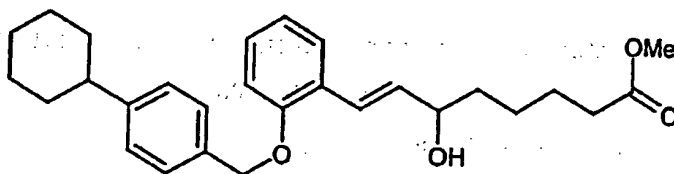


5 Eine Suspension von 2,80 g (6,44 mmol) (7E)-8-{2-[(4-Cyclohexylbenzyl)-oxy]phenyl}-6-oxo-7-octensäuremethylester XIII und 0,06 g Pd/C (10 % Pd) in 30 ml Ethylacetat wurde 3 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Katalysator wurde durch Filtration über Celite abgetrennt und das Produkt chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 20:1).

Ausbeute: 2,30 g (81,7 %)

10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.15 – 1.62 (m, 9H), 1.69 – 1.96 (m, 5H), 2.20 – 2.39 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.70 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.82 – 6.94 (m, 2H), 7.06 – 7.27 (m, 4H), 7.33 (d, J = 7.93 Hz, 2H).

15 XV: (7E)-8-{2-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}-6-hydroxy-7-octensäuremethylester

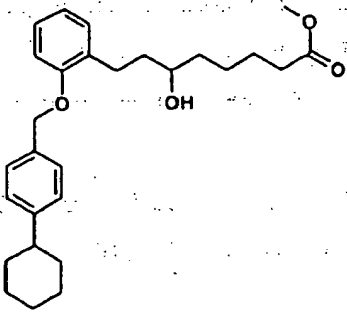


(7E)-8-{2-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}-6-oxo-7-octensäuremethylester aus Bsp. XIII wurde analog zu Bsp. XIId mit Natriumborhydrid in den entsprechenden Alkohol überführt. Die Ausbeute betrug 92,2 %.

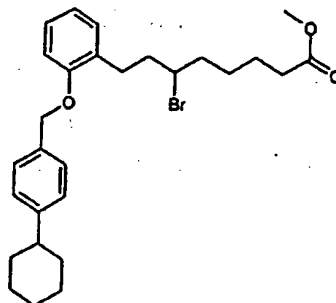
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 – 1.94 (m, 17H), 2.31 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.42 – 2.60 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.26 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.22 (dd, *J* = 16.1 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.87 – 6.97 (m, 3H), 7.13 – 7.26 (m, 3H), 7.30 – 7.37 (m, 2H), 7.40 – 7.48 (m, 1H).

Analog wurde hergestellt:

10

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
XVI (aus XIV)		83.6	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.17 – 1.94 (m, 19H), 2.28 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.45 – 2.56 (m, 1H), 2.66 – 2.88 (m, 2H), 3.51 (bs, 1H), 3.65 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.87 – 6.96 (m, 2H), 7.12 – 7.19 (m, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H).

XVII: 6-Bromo-8-{2-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl} octanosäuremethylester



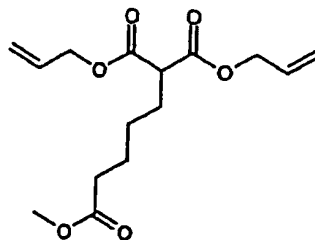
- 5 Zu einer Lösung von 500 mg (1,14 mmol) 8-{2-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}-
6-hydroxyoctansäuremethylester XVI in 5 ml Diethylether wurden bei 0°C 140 mg
(0,51 mmol) Phosphortribromid zugegeben. Man rührte 1 h bei 0°C und weitere 16 h
bei Raumtemperatur. Man versetzte mit Wasser, extrahierte mit Cyclohexan und
trocknete die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄. Das Produkt wurde
10 chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan(Ethylacetat 10:1).

Ausbeute: 290 mg (50,7 %).

- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.17 – 1.94 (m, 16H), 2.05 – 2.17 (m, 2H), 2.28 (t,
J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 – 2.58 (m, 1H), 2.68 – 2.81 (m, 1H), 2.88 – 3.01 (m, 1H), 3.65
(s, 3H), 3.98 (quint, J = 6.5 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 6.83 – 6.94 (m, 2H), 7.11 – 7.37
15 (m, 6H).

XVIII: Dimethyl 6-[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]undecanedioat

XVIIIa: 1,1-Diallyl 5-methyl 1,1,5-pentanetricarboxylat

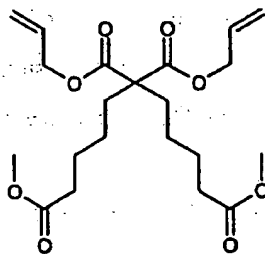


Zu einer Lösung von 2,00 g (69,62 mmol) Malonsäurediallylester in 700 ml Dioxan wurden vorsichtig 1,50 g (52,22 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Nach beendeter Gasentwicklung wurde die Mischung 20 min bei Raumtemperatur gerührt und eine Lösung von 7,00 g (34,81 mmol) 5-Bromvaleriansäuremethylester in 120 ml Dioxan zugetropft. Die Lösung wurde 16 h bei 110°C gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Man extrahierte mit Diethylether, trocknete die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ und entfernte das Lösungsmittel. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 10:1).

10 Ausbeute: 4,16 g (40,1 %)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.37 – 1.49 (m, 2H), 1.58 – 1.78 (m, 2H), 1.87 – 2.03 (m, 2H), 2.33 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.60 – 4.68 (m, 4H), 5.21 – 5.40 (m, 4H), 5.79 – 6.02 (m, 2H).

15 XVIIIb: 5,5-Diallyl 1,9-dimethyl 1,5,5,9-nonanetetracarboxylat

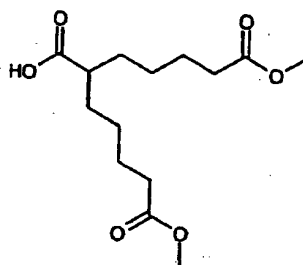


Zu einer Lösung von 2,00 g (6,70 mmol) XVIIIa in 20 ml Dimethylformamid (DMF) wurden vorsichtig 0,182 g (7,37 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Nach beendeter Gasentwicklung wurde eine Lösung von 1,75 g (8,71 mmol) 5-Bromvaleriansäuremethylester zugegeben und rührte 16 h bei Raumtemperatur. Man versetzte mit Wasser, extrahierte mit Diethylether, trocknete die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ und entfernte das Lösungsmittel. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 10:1)

25 Ausbeute: 2,39 g (86,4 %)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.34 – 1.45 (m, 2H), 1.60 – 1.71 (m, 2H), 1.82 – 1.93 (m, 2H), 2.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.56 – 4.70 (m, 4H), 5.21 – 5.34 (m, 4H), 5.79 – 5.94 (m, 2H), 7.25 – 7.66 (m, 4H).

5 **XVIIIc:** 7-Methoxy-2-(5-methoxy-5-oxopentyl)-7-oxoheptansäure

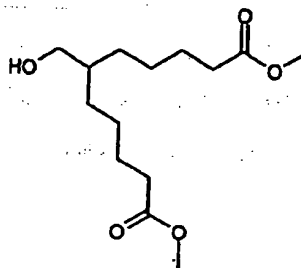


10 Zu einer Lösung von 10,00 g (24,24 mmol) XVIIIb in 85 mmol Dioxan wurden 0,51 g (1,94 mmol) Triphenylphosphin und 0,11 g (0,48 mmol) Palladiumacetat gegeben. Man versetzte mit einer Lösung aus 3,28 g (60,61 mmol) Ameisensäure und 8,10 g (80,00 mmol) Triethylamin in 255 ml Dioxan. Die Lösung wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt. Man entfernte das Lösungsmittel und reinigte das Produkt chromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat, dann MeOH).

15 Ausbeute: 5,84 g (83,5 %)

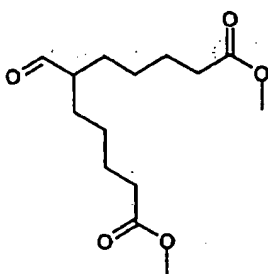
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.20 – 1.42 (m, 4H), 1.50 – 1.67 (m, 4H), 1.76 – 1.91 (m, 4H), 2.18 – 2.34 (m, 5H), 3.62 (s, 6H).

20 **XVIIIId:** Dimethyl 6-(hydroxymethyl)undecanedioat



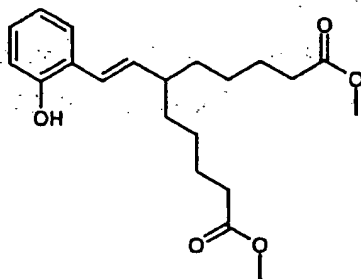
Zu einer Lösung von 1,90 g (6,59 mmol) XVIIIc wurden bei -10°C 8,49 ml 1 M BH_3 in THF zugetropft. Man ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und versetzte nach vollständiger Reaktion mit Wasser. Man extrahiert mit Ethylacetat, trocknet die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel. Das Rohprodukt weiter umgesetzt.

XVIIIe: *Dimethyl 6-formylundecanedioat*



Die Verbindung XVIIIe wird unter Bedingungen der Swern-Oxidation (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd ed., Wiley 1985, 1082) in den Aldehyd überführt. Das Rohprodukt weiter umgesetzt.

XVIIIf: *Dimethyl 6-[(E)-2-(2-hydroxyphenyl)ethenyl]undecanedioat*



Zu einer Suspension von 3,03 g (6,61 mmol) (2-Hydroxybenzyl)-triphenylphosphoniumbromid in 10 ml Tetrahydrofuran (THF) wurden langsam bei -78°C 8,15 ml n-Butyllithium (1,6 M in Hexan) zugetropft. Man rührte 30 min bei -78°C , entfernte das Kühlbad und ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen. Man kühlte wieder auf -78°C und gab eine Lösung von 1,50 g (5,51 mmol) XVIIIe zu. Man ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und

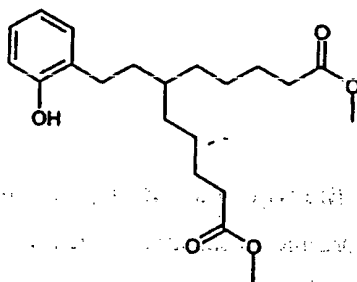
rührte über Nacht. Man versetzte mit Wasser, extrahierte mit Ethylacetat und trocknete die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 . Das Produkt wurde chromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 0,80 g (40,3 %)

- 5 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.06 – 1.81 (m, 12H), 2.06 – 2.41 (m, 5H), 3.65 (s, 6H), 5.60 (s, 1H), 5.77 (dd, J = 15.9 Hz, J = 9.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.76 – 6.94 (m, 2H), 7.05 – 7.17 (m, 1H), 7.21 – 7.38 (m, 1H).

XVIII: Dimethyl 6-[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]undecanedioat

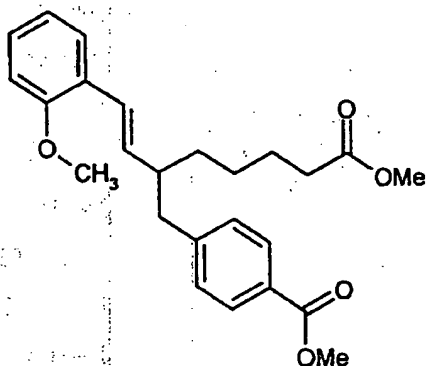
10



Eine Lösung von 770 mg (2.14 mmol) XVIII in 15 ml Ethylacetat wurde mit 20 mg (Pd/C (10 % Pd) versetzt. Man rührte über Nacht unter einer Wasserstoffatmosphäre. Die Mischung wurde über Celite abgesaugt und das Lösungsmittel entfernt.

- 15 Ausbeute: 766 mg (98,8 %)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.17 – 1.68 (m, 12H), 2.02 – 2.16 (m, 4H), 2.27 – 2.36 (m, 4H), 2.53 – 2.60 (m, 2H), 3.67 (s, 6H), 6.73 – 6.77 (m, 1H), 6.79 – 6.91 (m, 1H), 7.02 – 7.13 (m, 2H).

SynthesebeispieleBsp. 1: 6-(4-Methoxycarbonylbenzyl)-8-(2-Methoxyphenyl)-7-octensäuremethylester

5

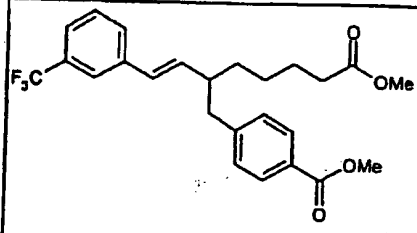
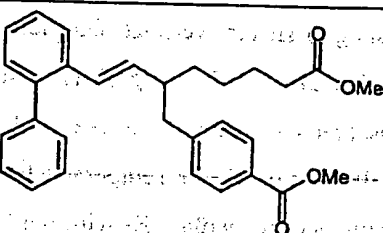
77,4 mg (0,17 mmol) 2-Methoxybenzyltriphenylphosphoniumbromid aus Bsp. IVj werden bei 0°C unter Argon in 20 ml THF suspendiert und mit 0,115 ml Butyllithium (0,18 mmol, 1,6 M Lösung in Hexan) versetzt. Die tieforange Lösung wird 30 min. bei 0°C gerührt. Eine Lösung von 51,2 mg (0,17 mmol) 6-Formyl-7-(4-methoxycarbonylphenyl)heptansäuremethylester (Synthese analog zu EP-A-0 341 551, S. 32, Bsp. 44) in 15 ml THF wird bei dieser Temperatur tropfenweise hinzuge-

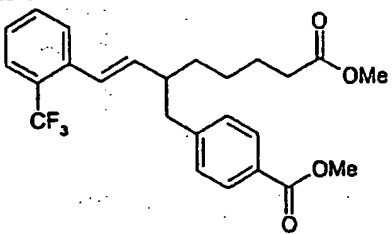
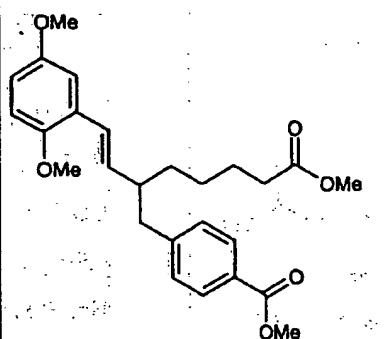
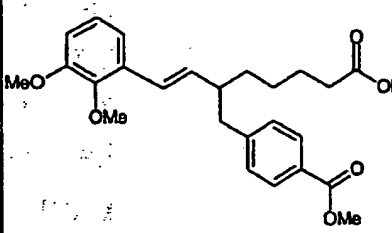
10 30 min. bei 0°C gerührt. Es wird bei 0°C mit Wasser versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Substanz wird zur Reinigung an Kieselgel 60 (Korngröße 0,040-0,063 mm) mit Cyclohexan/Essigester 9:1 bis 1:1 als Eluenten chromatographiert.

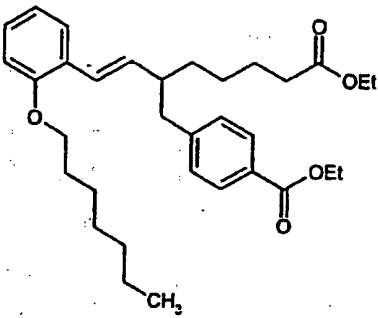
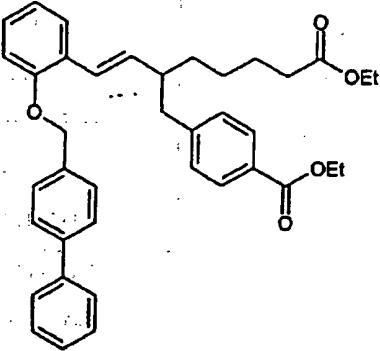
15 Ausbeute: 17,7 mg (25,8 % d.Th.)

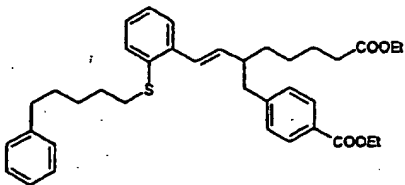
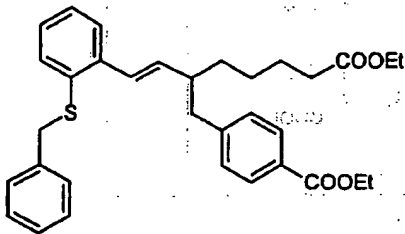
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,95 (m, 2H), 7,40-6,70 (m, 6H), 6,50 (d, J=16 Hz, 1H), 6,00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,80-2,50 (m, 3H), 2,30 (m, 2H), 1,80-1,20 (m, 6H)

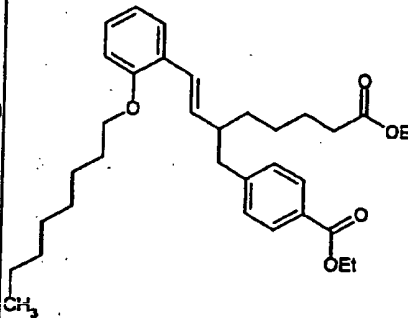
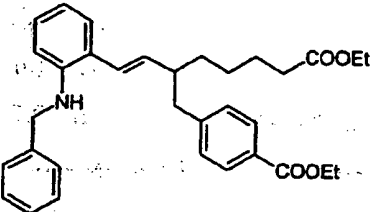
Analog wurden dargestellt:

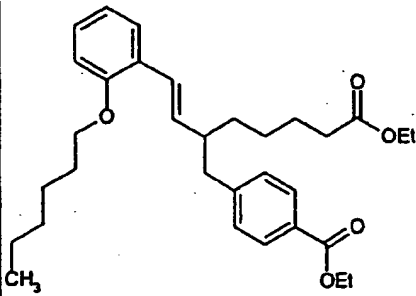
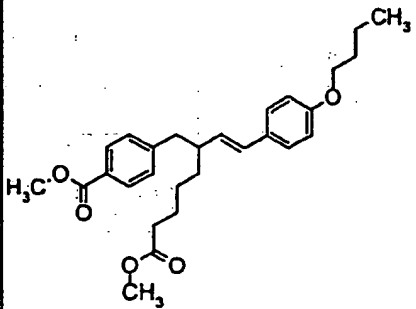
Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
2 (aus 3- Trifluor- benzyl- alkohol)		10,6	70% (E), 30% (Z) ¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7,95 (m, 2H), 7,55-7,00 (m, 6H), 6,45 (d, 0,3H, J=9 Hz), 6,20 (d, 0,7H, J=16 Hz), 6,05 (dd, 0,7H, J=16 Hz, J=8Hz), 5,50 (t, 0,3H, J=9Hz), 3,90 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,70-1,10 (m, 6H)
3 (aus 2-Phenyl- benzyl- alkohol)		21,7	70% (E), 30% (Z) ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): 7,95 (m, 2H), 7,55-7,00 (m, 11H), 6,25 (d, 0,3H, J=9 Hz), 6,10 (d, 0,7H, J=16 Hz), 5,80 (dd, 0,7H, J=16 Hz, J=8Hz), 5,30 (t, 0,3H, J=9Hz), 3,90 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,90-2,60 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,70-1,20 (m, 6H)

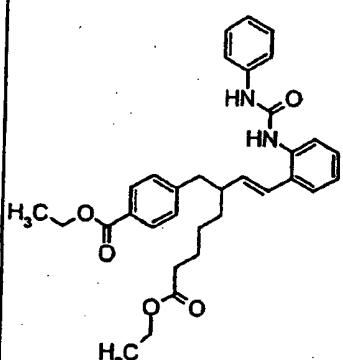
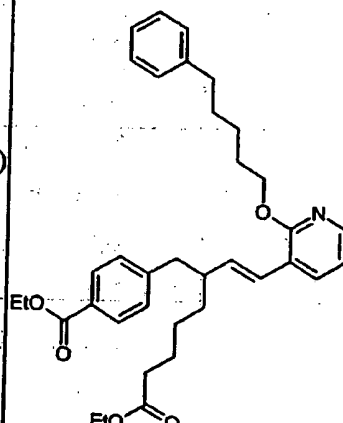
Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
4 (aus 2-Trifluorbenzylalkohol)		19,2	66% (E), 34% (Z) ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): 7,95 (m, 2H), 7,55-7,10 (m, 6H), 6,65 (m, 1H), 5,90 (dd, 0,7H, J=16 Hz, J=8Hz), 5,50 (t, 0,3H, J=9 Hz), 3,90 (m, 3H), 3,60 (m, 3H), 2,75-2,50 (m, 3H), 2,30 (m, 2H), 1,70-1,00 (m, 6H)
5 (aus IVI)		25,6	70% (E), 30% (Z) ¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 7,90-6,70 (m, 7H), 6,50 (d, J=16 Hz, 0,7H), 6,40 (d, J=9Hz, 0,3H), 6,10 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0,7H), 5,40 (t, J=9 Hz, 0,3H), 3,90 (m, 3H), 3,70 (m, 6H), 3,60 (m, 3H), 2,75-2,50 (m, 3H), 2,30 (m, 2H), 1,70-1,10 (m, 6H)
6 (aus IVm)		19,6	70% (E), 30% (Z) ¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 7,80-6,70 (m, 7H), 6,50 (m, 1H), 5,95 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0,7H), 5,40 (t, J=9 Hz, 0,3H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (m, 6H), 2,75-2,50 (m, 3H), 2,30 (t, 2H), 1,70-1,10 (m, 6H)

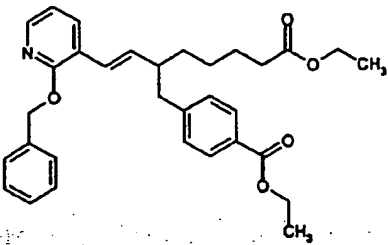
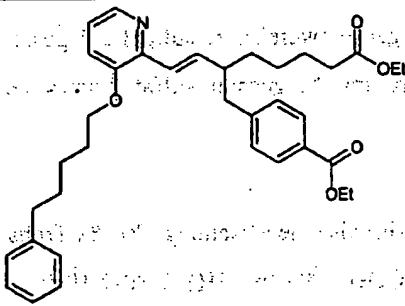
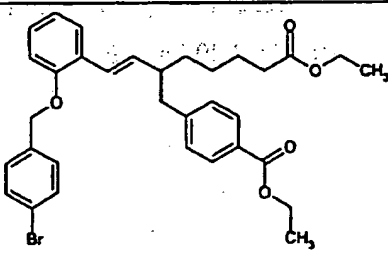
Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
7 (aus Ive mit NaH als Base)		31,6	90% (E), 10% (Z) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): 7,95 (m, 2H), 7,30-6,70 (m, 6H), 6,55 (d, J=16 Hz, 0,9 H), 6,47 (d, J=9Hz, 0,1 H), 6,00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0,9H), 5,40 (t, J=9 Hz, 0,1H), 4,85 (q, J=6 Hz, 2H), 4,10 (q, J=6 Hz, 2H), 3,90 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,80-1,20 (m, 22H), 0,90 (m, 3H)
8 (aus IVf mit NaH als Base)		43,8	85% (E), 15% (Z) ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): 7,95 (m, 2H), 7,70-6,90 (m, 15H), 6,60 (d, J=16 Hz, 0,8H), 6,55 (d, J=9Hz, 0,2H), 6,00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0,8H), 5,40 (t, J=9 Hz, 0,2H), 5,10 (s, 1,6H), 5,00 (m, 0,4H), 4,80 (q, J=6 Hz, 2H), 4,10 (q, J=6 Hz, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,70-1,25 (m, 12H)

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
9 (aus IVo)		5,3	85% (E), 15% (Z) ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): 7,95 (m, 2H), 7,40-7,10 (m, 11H), 6,70 (d, J=16 Hz, 0,8H), 6,50 (d, J=9Hz, 0,2H), 5,85 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0,8H), 5,30 (t, J=9 Hz, 0,2H), 4,35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4,10 (q, J = 6 Hz, 2H), 2,90-2,50 (m, 7H), 2,30 (t, 2H), 1,70-1,25 (m, 18H)
10 (aus IV p)		49,0	70% (E), 30% (Z) ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): 7,95 (m, 2H), 7,40-7,00 (m, 11H), 6,70 (d, J=16 Hz, 0,7H), 6,50 (d, J=9Hz, 0,3H), 5,90 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0,7H), 5,45 (t, J=9 Hz, 0,3H), 4,35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4,10 (q, J = 6 Hz, 2H), 4,00 (s, 0,6H), 3,80 (m, 1,4H), 2,90-2,50 (m, 3H), 2,30 (m, 2H), 1,70-1,25 (m, 12H)

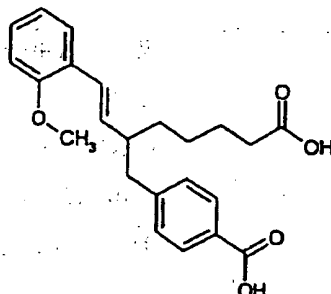
Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
11 (aus IV h)		43,6	70% (E), 30% (Z) ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): 7,90 (m, 2H), 7,30-6,70 (m, 6H), 6,55 (d, J=16 Hz, 0,7H), 6,40 (d, J=9 Hz, 0,3H), 6,00 (dd, J=16 Hz, J=8 Hz, 0,7H), 5,35 (t, J=9 Hz, 0,3H), 4,35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4,10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3,90 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,80-1,20 (m, 24H), 0,90 (m, 3H)
12 (aus IV q)		19,0	MS: 514 (M+H) ⁺

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
13 (aus IV i)		66,2	<p>70% (E), 30% (Z)</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,90 (m, 2H), 7,30-6,70 (m, 6H), 6,50 (d, J=16 Hz, 0,7H), 6,45 (d, J=9 Hz, 0,3H), 6,00 (dd, J=16 Hz, J=8 Hz, 0,7H), 5,40 (t, J=9 Hz, 0,3H), 4,35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4,10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3,95 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,80-1,20 (m, 20H), 0,90 (m, 3H)</p>
14 (aus 4-Butoxybenzyl-alkohol)		34,9	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,90 (m, 2H), 7,30-6,70 (m, 6H), 6,10 (d, J=16 Hz, 1H), 5,80 (dd, J=16 Hz, J=8 Hz, 1H), 3,90 (m, 5H), 3,60 (s, 3H), 2,75-2,50 (m, 3H), 2,30 (m, 2H), 1,80-1,20 (m, 10H), 0,90 (t, J=6 Hz, 3H)</p>

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
15 (aus N- (2-Hy- droxy- methyl)- phenyl)- N'- phenyl- harnstoff)		15,2	MS: 543 (M+H) ⁺
16 (aus IV a)		20,1	50% (E), 50% (Z) ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 7,90 (m, 4H), 7,40-6,60 (m, 8H), 6,40 (m, 1H), 6,00 (d, J=12 Hz, 0,5H), 5,40 (t, J=10Hz, 0,5 Hz), 4,30 (m, 4H), 4,10 (q, J=6 Hz, 2H), 2,70 (m, 5H), 2,20 (m, 2H), 2,10-1,20 (m, 18H)

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
17 (aus IV b)			60% (E), 40% (Z) ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8,00-7,70 (m, 3H), 7,40-6,70 (m, 9H), 6,40 (m, 1H), 6,05 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0,6H), 5,30 (m, 2,4H), 4,30 (m, 2H), 4,10 (q, J=6 Hz, 2H), 2,80-2,50 (m, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,60-1,20 (m, 12H)
18 (aus IV c)		9,0	572 (M+H)
18a (aus IV r)			¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.95 (d, 2H, J=10 Hz), 7.40-7.10 (m, 8H), 6.90 (m, 2H), 6.52 (d, 1H, J=16 Hz), 5.95 (dd, 1H, J=16 Hz, J=9Hz), 5.00 (m, 2H), 4.35 (q, J=6Hz, 2H), 4.10 (q, J=6Hz, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 12H)

19: 6-(4-Carboxybenzyl)-8-(2-methoxyphenyl)oct-7-ensäure



16,0 mg (0,04 mmol) des Diesters aus Beispiel 1 werden in 1 Methanol gelöst und bei 0°C mit 0,5 ml 45%iger Natronlauge versetzt. Bei Raumtemperatur werden 0,2 ml Dichlormethan hinzugegeben. Die Lösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit etwas Wasser versetzt und mit Ethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 10%iger Schwefelsäure auf pH 2-3 gestellt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

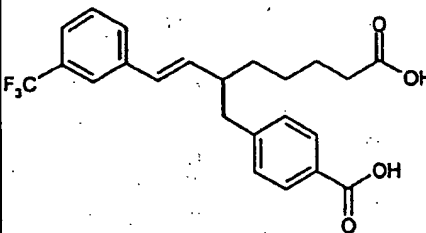
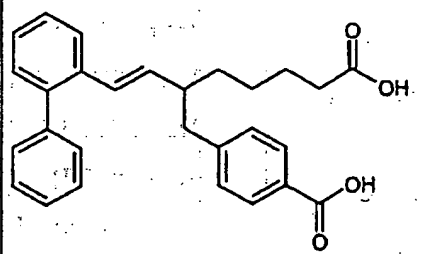
10

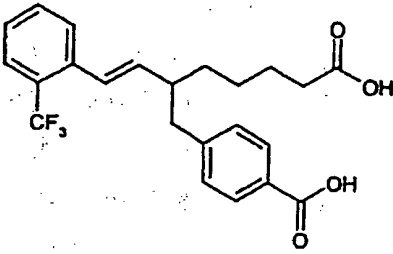
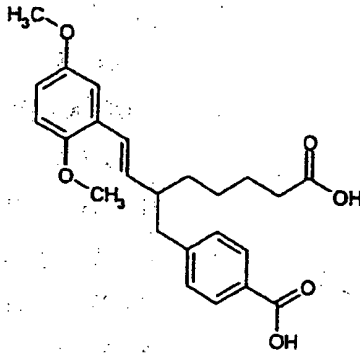
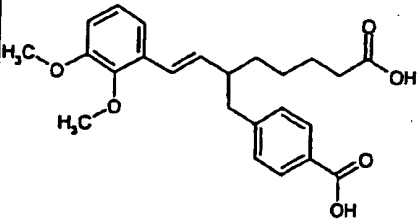
Ausbeute: 7,0 mg (47,0 % d.Th.) als eine Mischung: 70,0% Trans / 30,0% Cis.

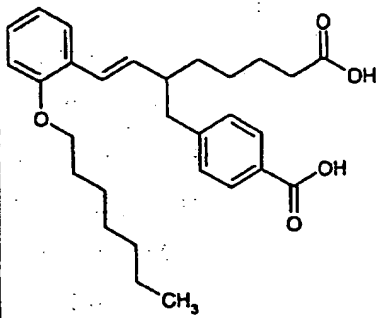
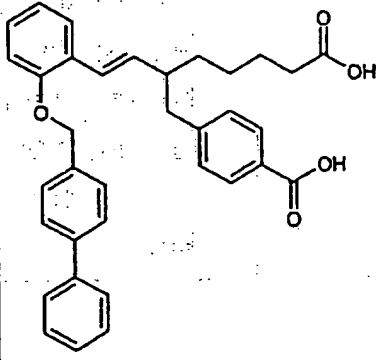
¹H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃): 7,95 (m, 2H), 7,80-7,10 (m, 6H), 6,60 (d, J=16 Hz, 0,3H), 6,40 (d, J=9Hz, 0,7H), 6,25 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0,7H), 5,50 (t, J=9 Hz, 0,3H), 3,10-2,50 (m, 3H), 2,30 (m, 5H), 1,80-1,20 (m, 6H).

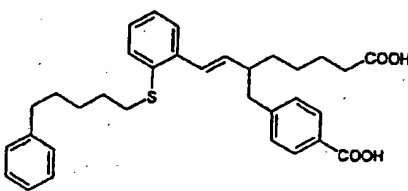
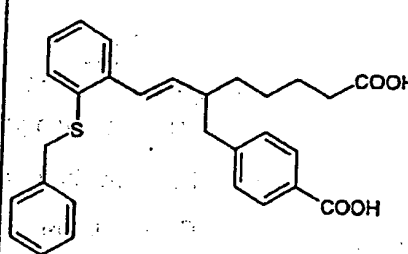
15

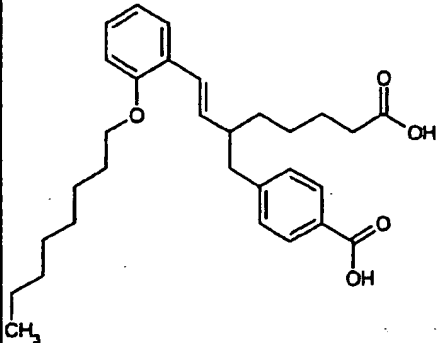
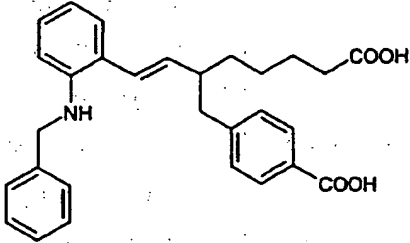
Analog wurden dargestellt:

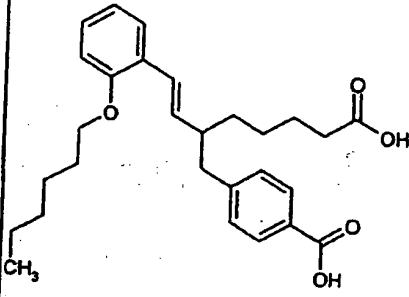
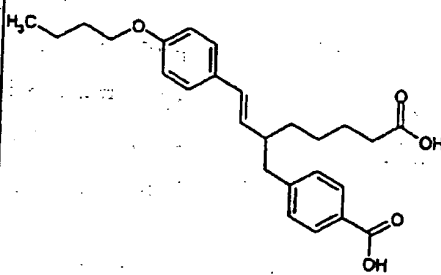
Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
20 (aus 2)		42,4	70% (E), 30% (Z) ¹ H-NMR (200MHz, CDCl ₃): 7.95 (m, 2H), 7.55-7.00 (m, 6H), 6.45 (d, J=9 Hz, 0.3H), 6.30 (d, J=16 Hz, 0.7H), 6.05 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0.7H), 5.50 (t, J=9Hz, 0.3H), 2.75 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.70-1.10 (m, 6H)
21 (aus 3)		52,0	70% (E), 30% (Z) ¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 7.95 (m, 2H), 7.55-7.00 (m, 11H), 6.20 (d, J=9 Hz, 0.3H), 6.00 (d, J=16 Hz, 0.7H), 5.95 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0.7H), 5.40 (t, J=9Hz, 0.3H), 2.90-2.60 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.70- 1.20 (m, 6H)

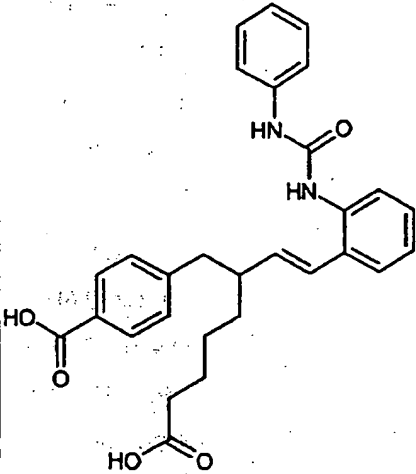
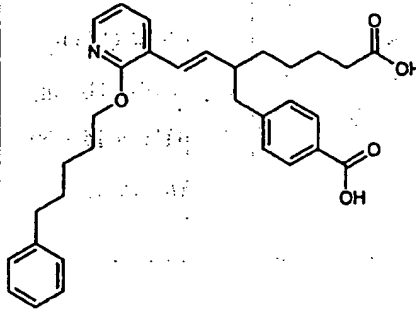
Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
22 (aus 4)		53,3	70% (E), 30% (Z) ¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.95 (m, 2H), 7.55-7.10 (m, 6H), 6.65 (m, 1H), 5.90 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0.7H), 5.55 (t, J=9 Hz, 0.3H), 2.75-2.50 (m, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.70-1.10 (m, 6H)
23 (aus 5)		53,4	90% (E), 10% (Z) ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 7.90-6.70 (m, 7H), 6.50 (d, J=16 Hz, 0.7H), 6.40 (d, J=9Hz, 0.3H), 6.10 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0.7H), 5.40 (t, J=9 Hz, 0.3H), 3.70 (m, 6H), 2.75-2.50 (m, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.70-1.10 (m, 6H)
24 (aus 6)		91,2	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.60 (bs, 2H), 7.80-6.70 (m, 7H), 6.40 (d, J=16 Hz, 1H), 5.90 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.75-2.50 (m, 3H), 2.30 (t, 2H), 1.70-1.10 (m, 6H)

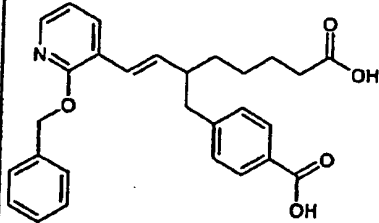
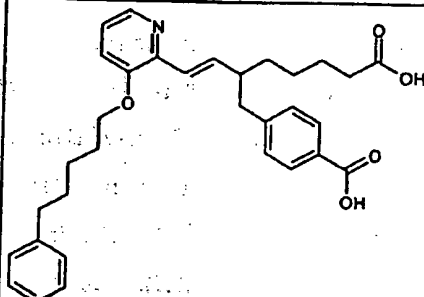
Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
25 (aus 7)		roh	90% (E), 10% (Z) ¹ H-NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂): 7.95 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.55 (d, J=16 Hz, 0.9H), 6.47 (d, J=9Hz, 0.1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0.9H), 5.40 (t, J=9 Hz, 0.1H), 3.90 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.55 (m,1H), 2.30 (m, 2H), 1.80- 1.20 (m, 16H), 0.90 (t, J=6 Hz, 3H)
26 (aus 8)		62,6	85% (E), 15% (Z) ¹ H-NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂): 7.95 (m, 2H), 7.70 (m, 4H), 7.50-7.10 (m, 9H), 6.90 (m, 2H), 6.60 (d, J=16 Hz, 0.8H), 6.55 (d, J=9Hz, 0.2H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0.8H), 5.45 (t, J=9 Hz, 0.2H), 5.10 (s, 1.6H), 5.00 (m, 0.4H), 2.80 (m, 2H), 2.55 (m,1H), 2.30 (m, 2H), 1.70-1.25 (m, 6H)

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
27 (aus 9)		roh	85% (E), 15% (Z) ¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ CO-CD ₃): 7.95 (m, 2H), 7.40-7.10 (m, 11H), 6.70 (d, J=16 Hz, 0.8H), 6.50 (d, J=9Hz, 0.2H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0.8H), 5.50 (t, J=9 Hz, 0.2H), 2.90-2.50 (m, 7H), 2.30 (t, 2H), 1.70-1.25 (m, 12H)
28 (aus 10)		68,6	70% (E), 30% (Z) ¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ CO-CD ₃): 10.70 (bs, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.40-7.00 (m, 11H), 6.70 (d, J=16 Hz, 0.7H), 6.40 (d, J=9Hz, 0.3H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0.7H), 5.50 (t, J=9 Hz, 0.3H), 4.10 (s, 0.6H), 3.90 (s, 1.4H), 3.00-2.50 (m, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.70-1.25 (m, 6H)

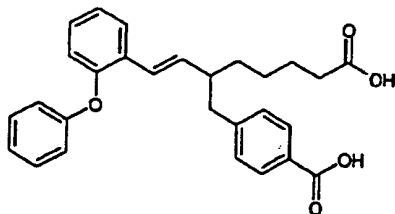
Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
29 (aus 11)		53,6	70% (E), 30% (Z) ¹ H-NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂): 10.60 (bs, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.30- 6.70 (m, 6H), 6.55 (d, J=16 Hz, 0.7H), 6.40 (d, J=9Hz, 0.3H), 6.10 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0.7H), 5.40 (t, J=9 Hz, 0.3H), 3.90 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 18H), 0.90 (t, J=6 Hz, 3H)
30 (aus 12)		57,7	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 10.70 (bs, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.40-6.80 (m, 10H), 6.40 (m, 2H), 5.80 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0.7H), 4.30 (s, 0.6H), 3.00-2.50 (m, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.70-1.25 (m, 6H)

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
31 (aus 13)		49,0	70% (E), 30% (Z) ¹ H-NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂): 10.60 (bs, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.30- 6.70 (m, 6H), 6.50 (d, J=16 Hz, 0.7H), 6.45 (d, J=9Hz, 0.3H), 6.10 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0.7H), 5.40 (t, J=9 Hz, 0.3H), 3.90 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.55 (m,1H), 2.25 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 14H), 0.90 (t, J=6 Hz, 3H)
32 (aus 14)		70,6	70% (E), 30% (Z) ¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 7.90 (m, 2H), 7.30- 6.70 (m, 6H), 6.35 (d, J=9Hz, 0.3H), 6.15 (d, J=16 Hz, 0.7H), 5.90 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0.7H), 5.30 (t, J=9 Hz, 0.3H), 3.95 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.55 (m,1H), 2.25 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 10H), 0.90 (m, 3H)

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
33 (aus 15)		22,3	MS: 487 (M+H) ⁺
34 (aus 16)		roh	50% (E), 50% (Z) 516.5 (M+H) ¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 10.0 (bs, 2H), 8.20 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.40-7.10 (m, 8H), 6.40 (m, 1H), 6.30 (d, J=12 Hz, 0.5H), 5.70 (t, J=10Hz, 0.5H), 4.50 (m, 2H), 2.90-2.50 (m, 5H), 2.30-1.20 (m, 14H)

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
35 (aus 17)			60% (E), 40% (Z) ¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 10.7 (bs, 2H), 8.00-7.70 (m, 3H), 7.40-7.10 (m, 8H), 6.70 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.20 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0.6H), 5.50 (t, J=9 Hz, 0.4H), 5.35 (s, 1.2H), 5.30 (dd, 0.8H), 2.90-2.50 (m, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.60-1.20 (m, 6H)
36 (aus 18)		61,0	516.5 (M+H) ¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 10.0 (bs, 2H), 8.10-7.10 (m, 13H), 6.70 (m, 1H), 4.150 (m, 2H), 2.90-1.20 (m, 19H)

37: 6-(4-Carboxybenzyl)-8-(2-phenyloxyphenyl)-7-octensäure



- 5 294,5 mg (0,56 mmol) 2-Benzylbenzyltriphenylphosphoniumbromid (hergestellt aus Bsp. IVn) werden bei 0°C unter Argon in 20 ml THF suspendiert und mit 0,42 ml Butyllithium (0,72 mmol, 1,6M Lösung in Hexan) versetzt. Die tieforange Lösung wird 30 min. bei 0°C gerührt. Eine Lösung von 125 mg (0,37 mmol) 6-Formyl-7-(4-

ethoxycarbonylphenyl)heptansäureethylester (vgl. EP-A-0 341 551) in 15 ml THF wird bei dieser Temperatur tropfenweise hinzugegeben. Die Mischung wird 30 min. bei 0°C gerührt. Es wird bei 0°C mit Wasser versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft.

5 Das Rohprodukt wird in 5 ml Methanol gelöst und bei 0°C mit 1,5 ml 45%iger Natronlauge versetzt. Bei Raumtemperatur werden 0,2 ml Dichlormethan hinzugegeben. Die Lösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit etwas Wasser versetzt und mit Ethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 10%iger Schwefelsäure auf pH 2-3 gestellt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, mit

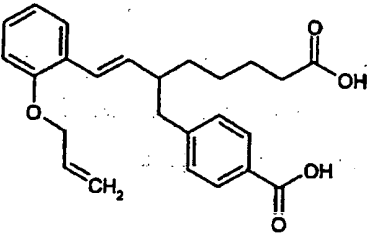
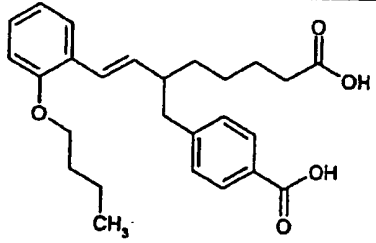
10 Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

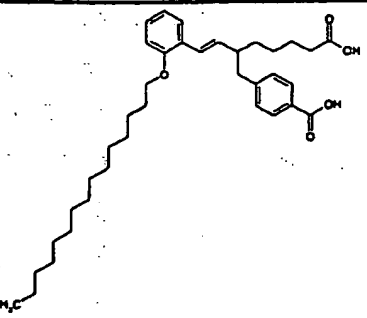
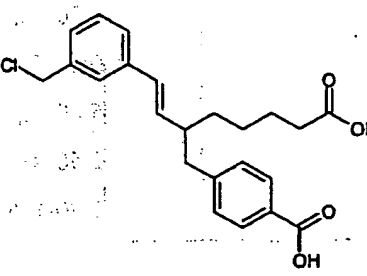
Ausbeute: 175 mg (roh) als eine Mischung: 70,0 % Trans / 30,0 % Cis.

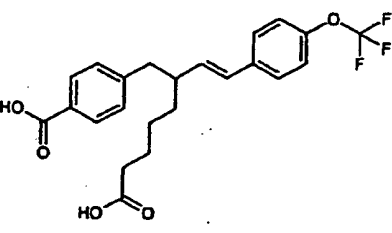
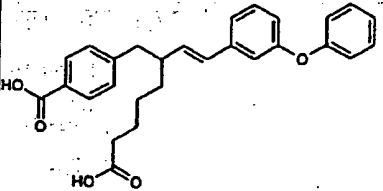
¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): 9,70 (bs, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,70-7,00 (m, 9H), 6,80 (m, 2H), 6,40 (m, 1H), 6,00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0,7H), 5,45 (t, J=9 Hz, 0,3H), 3,90 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,50-2,20 (m, 3H), 1,80-1,20 (m, 6H)

15

Analog wurden hergestellt:

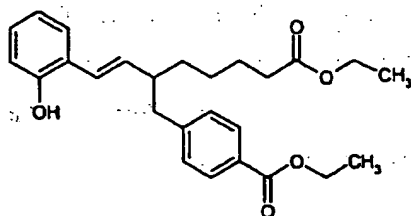
Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
38 (aus IV k)		52,4	77% (E); 23% (Z) ¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 10.70 (bs, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.55-7.10 (m, 6H), 6.60 (d, 0.8H, J=16 Hz), 6.50 (d, 0.2H, J=9Hz), 6.10 (m, 1.8H), 5.50 (t, 0.2H, J=9 Hz), 5.40 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.53 (m, 1.6H), 4.47 (m, 0.4H), 2.75 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.70-1.10 (m, 6H)
39 (aus IVd)		100	LC/MS Rf=4.7 min, 424 (M+)

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
40 (aus IV g)		72,5	75% (E), 25% (Z) ¹ H-NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂): 7.95 (m, 2H), 7.75-7.10 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 6.55 (d, J=16 Hz, 0.8H), 6.47 (d, J=9 Hz, 0.2H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8 Hz, 0.8H), 5.40 (t, J=9 Hz, 0.2H), 3.90 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 32H), 0.90 (m, 3H)
41 (aus 1,3-Bis(chlor-methyl)-benzol)		27,4	70% (E), 30% (Z) ¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 7.95 (m, 2H), 7.75-7.00 (m, 6H), 6.40 (d, J=9 Hz, 0.3H), 6.25 (d, J=16 Hz, 0.7H), 6.10 (dd, J=16 Hz, J=8 Hz, 0.7H), 5.45 (t, J=9 Hz, 0.3H), 4.35 (m, 2H), 2.75-2.50 (m, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 6H)

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
42 (aus 4-Trifluor- methoxy- benzyl- alkohol)		30,8	65% (E), 35% (Z) ¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 7.95 (m, 2H), 7.75-6.90 (m, 6H), 6.40 (d, J=9Hz, 0.3H), 6.20 (d, J=16 Hz, 0.7H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0.7H), 5.40 (t, J=9 Hz, 0.3H), 2.75-2.50 (m, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 6H)
43 (aus 3-Phenoxy- benzyl- alkohol)		61,6	70% (E), 30% (Z) ¹ H-NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂): 7.95 (m, 2H), 7.75-6.90 (m, 11H), 6.40 (d, J=9Hz, 0.3H), 6.20 (d, J=16 Hz, 0.7H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 0.7H), 5.40 (t, J=9 Hz, 0.3H), 2.75-2.50 (m, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 6H)

LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1x50 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser;
Gradient: 10% Acetonitril bis 90% Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV
210 nm.

44: 6-(4-Ethoxycarbonylbenzyl)-8-(2-hydroxyphenyl)-7(E)-octensäureethylester



5 645,2 mg (1,44 mmol) 2-Hydroxybenzyltriphenylphosphoniumbromid werden bei 0°C unter Argon in 25 ml THF suspendiert und mit 2,2 ml Butyllithium (3,53 mmol, 1,6M Lösung in Hexan) versetzt. Die tieforange Lösung wird 30 min. bei 0°C gerührt. Eine Lösung von 437 mg (1,31 mmol) 6-Formyl-7-(4-ethoxycarbonylphenyl)heptensäureethylester (vgl. EP-A-0 341 551) in 2 ml THF wird bei 10 dieser Temperatur tropfenweise hinzugegeben. Die Mischung wird 30 min. bei 0°C gerührt. Es wird bei 0°C mit Wasser und Dichlormethan versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und mit Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Die Mischung wird über Extrelut filtriert und im Vakuum eingedampft. Das rohe Material wird chromatographiert.

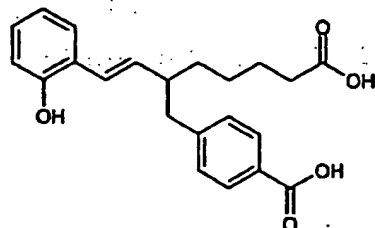
15

Ausbeute 184 mg (33,2 % d. Th.)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,95 (d, 2H, J=10 Hz), 7,25 (d, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 6,40 (d, 1H, J=16 Hz), 5,85 (dd, 1H, J=16 Hz; J=9Hz), 5,10 (s, 1H), 4,35 (q, J=6Hz, 2H), 4,10 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,80-1,10 (m, 12H).

20

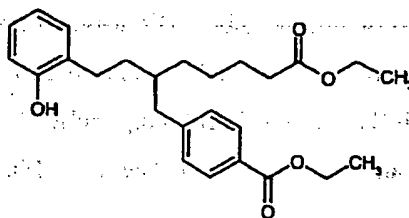
45: 6-(4-Carboxybenzyl)-8-(2-hydroxyphenyl)-7(E)-octensäure



Der Diester aus Bsp. 44 wird in der 50-fachen Menge Methanol gelöst und bei 0°C mit der 12-fachen Menge Natronlauge tropfenweise versetzt. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und gibt soviel Methylenchlorid (ca. 0,2 ml) zu, dass die Lösung klar wird. Nach fünf Stunden wird mit etwas Wasser versetzt, mit Ether überschichtet, abgetrennt, die waessrige Phase mit 10%iger Schwefelsäure auf pH 2-3 gestellt, zweimal mit Essigester extrahiert, getrocknet und einrotiert.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,90 (d, 2H), 7,75-7,30 (m, 4H) 6,80 (m, 2H), 6,55 (d, 1H, J=16 Hz), 6,10 (dd, 1H, J=16 Hz, J=9Hz), 4,70 (s, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,80-1,10 (m, 6H).

46: 6-(4-Ethoxycarbonylbenzyl)-8-(2-hydroxyphenyl)octansäureethylester



15

510,2 mg (1,44 mmol) 6-(4-Ethoxycarbonylbenzyl)-8-(2-hydroxyphenyl)-7(E)-octensäureethylester aus Bsp. 44 und 250 mg Palladium/A-Kohle 10%ig werden in 20 ml Essigsäureethylester gegeben und bei Raumtemperatur unter Normaldruck mit Wasserstoff hydriert. Nach fünf Stunden wird die Mischung über Celite filtriert und im Vakuum eingedampft.

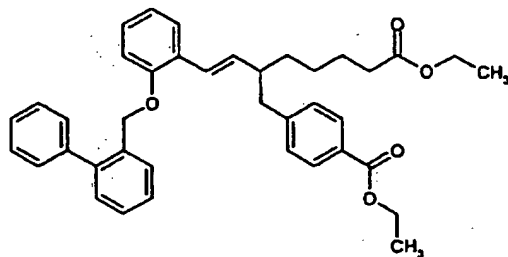
20

Ausbeute 507,9 mg (99,1% d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,95 (d, 2H, J=10 Hz), 7,20 (d, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,35 (q, J=6Hz, 2H), 4,10 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,30 (m, 2H), 1,80-1,10 (m, 15H)

25

47: 6-(4-Ethoxycarbonylbenzyl)-8-((2-phenyl)-benzyloxy)phenyl)-7(E)-octen-säureethylester

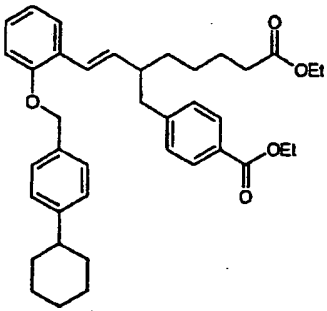
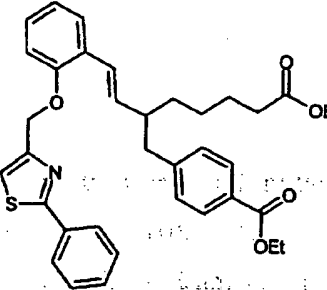
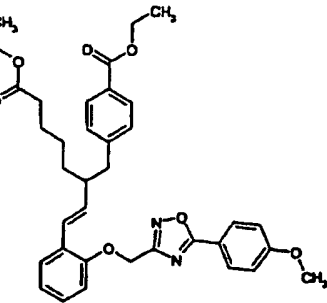


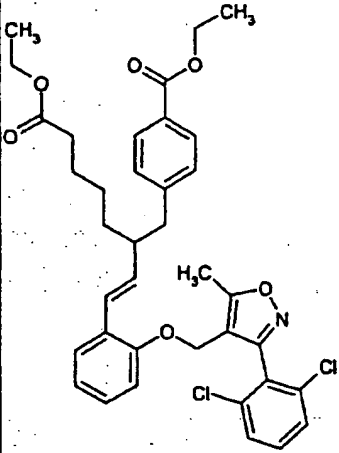
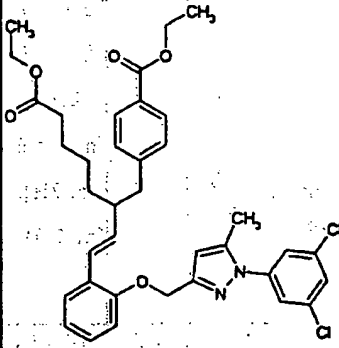
5 97 mg (0,23 mmol) des Phenols aus Beispiel 44, 67,9 mg (0,27 mmol) 2-Phenylbenzylbromid und 47,5 mg (0,34 mmol) Kaliumcarbonat werden in 5 ml Acetonitril zusammengegeben und unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wird abgekühlt, filtriert, im Vakuum eingedampft und chromatographiert.

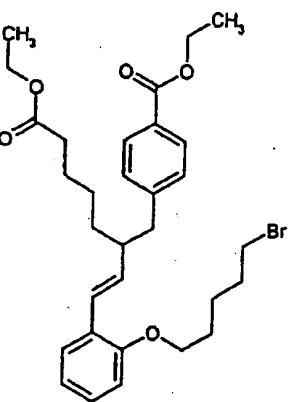
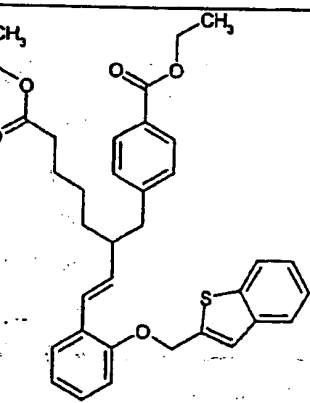
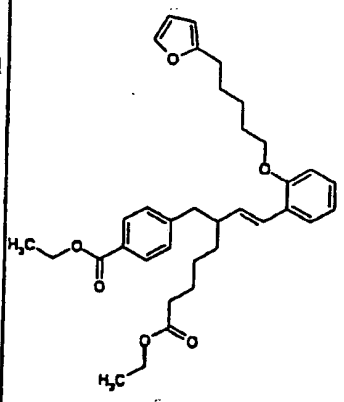
10 Ausbeute: 79 mg (58,4 % d. Th.)

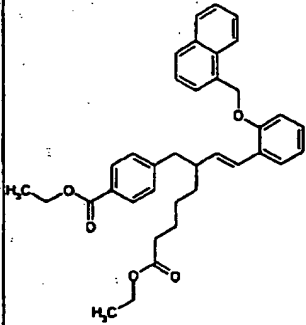
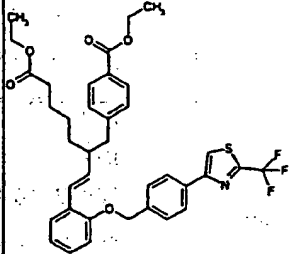
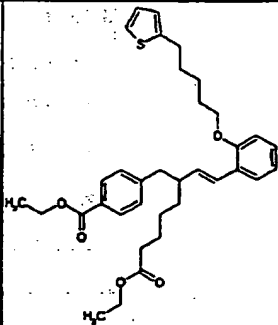
¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): 7,90 (d, 2H), 7,50-6,70 (m, 15H), 6,55 (d, J=16 Hz, 1H), 6,00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,35 (q, J=6 Hz, 2H), 4,05 (q, J=6 Hz, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,70-1,20 (m, 12H).

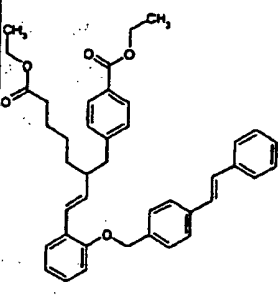
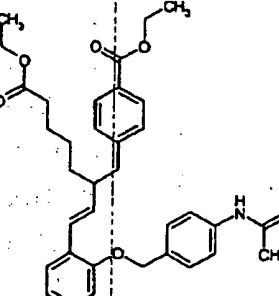
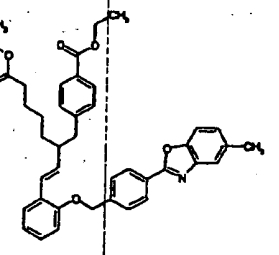
Analog wurden die folgenden Verbindungen synthetisiert:

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
48 (aus 4-Cyclohexylbenzylchlorid und 44)		42,8	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.50-6.80 (m, 10H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.80-2.40 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 22H)
49 (aus 4-Chloromethyl-2-phenylthiazol und 44)		18,4	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (m, 2H), 7.50-6.90 (m, 12H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.05 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.80-2.40 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 12H)
50 (aus 3-Chloromethyl-5-(4-methoxy)-phenyloxadiazol und 44)		35,3	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (m, 2H), 7.50-6.90 (m, 10H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.05 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.80-2.40 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 12H)

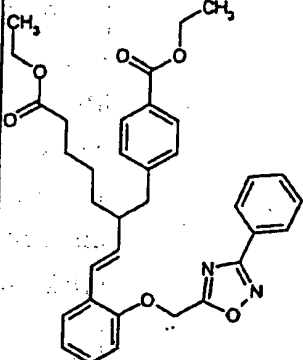
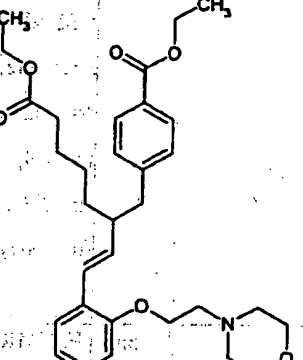
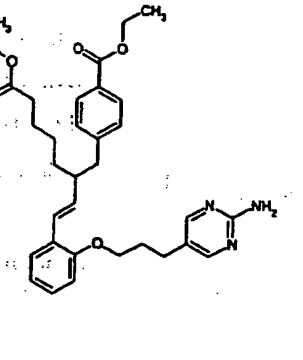
Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
51 (aus 4-Brom-methyl-3-(2,6-dichlorphenyl)-5-methyl-isooxazol und 44)		27,6	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (m, 2H), 7.50-6.70 (m, 9H), 6.45 (d, J=16 Hz, 1H), 5.90 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.80-2.50 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 12H)
52 (aus 3-Chlor-methyl-1-(2,6-dichlorphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol und 44)		20,3	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (m, 2H), 7.50-6.80 (m, 9H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 12H)

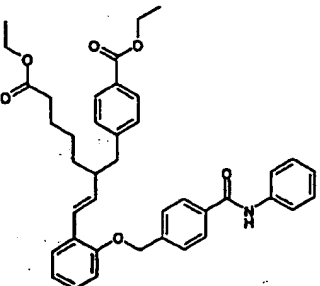
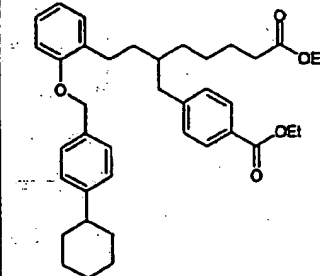
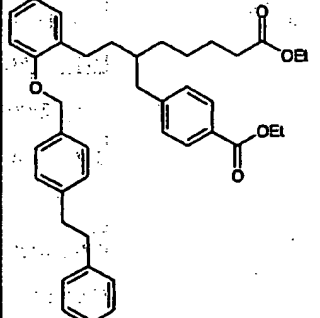
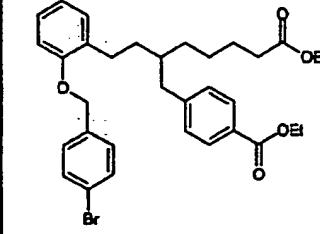
Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
53 (aus 1,5-Dibrom- pentan und 44)		60,5	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.50-6.80 (m, 6H), 6.50 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 18H)
54 (aus 2-Brom- methylbenzo- thiophen und 44)		25,0	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90-7.70 (m, 4H), 7.40-7.10 (m, 7H), 6.90 (m, 2H), 6.60 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.80-2.40 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 12H)
55 (aus 2-(5-Brom- pentyl)furan und 44)		63,7	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (m, 2H), 7.40-6.70 (m, 7H), 6.50 (d, J=16 Hz, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.00 (m, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 18H)

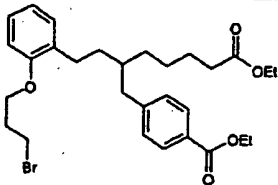
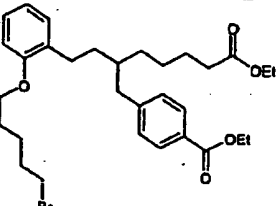
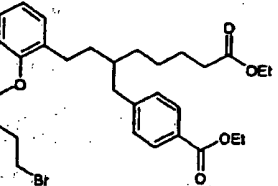
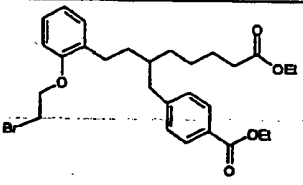
Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
56 (aus 1-Brom- methyl-naphtha- lin und 44)		40,4	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 7.90-7.70 (m, 4H), 7.40-6.90 (m, 11H), 6.50 (d, J=16 Hz, 1H), 5.90 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 12H)
57 (aus 4-(4-(Brom- methyl)phenyl- (2-trifluor- methyl-thiazol und 44)		39,2	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 8.00-6.80 (m, 13H), 6.60 (d, J=16 Hz, 1H), 5.90 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 12H)
58 (aus 2-(5-Brom- pentyl)-thiophen und 44)		15,8	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.40-6.80 (m, 9H), 6.50 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.00-1.40 (m, 18H)

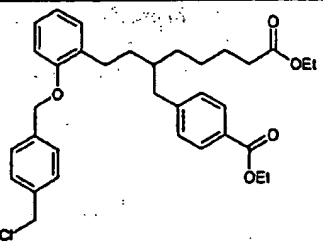
Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
59 (aus 4-Phenyl- ethenyl-benzyl- chlorid und 44)		86,0	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.50 (d, 4H), 7.40- 7.10 (m, 11H), 6.90 (m, 2H), 6.60 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.30 (t, 2H), 1.50- 1.20 (m, 12H)
60 (aus 4-Acet- amido-benzyl- chlorid und 44)		65,3	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50-7.30 (m, 5H), 7.15 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.60 (d, 1H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.90-2.50 (m, 3H), 2.20 (m, 5H), 1.60-1.20 (m, 12H)
61 (aus 2-(4- (Chlormethyl)- phenyl)5- methyl-1,3-benz- oxazol und 44)		97,3	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.25 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.65- 6.90 (m, 11H), 6.60 (d, J=16 Hz, 1H), 6.05 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.25 (t, 2H), 1.60-1.20 (m, 12H)

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
62 (aus Essigsäure-(6-bromhexyl)-ester und 44)		85,4	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.90 (d, 2H), 7.40-7.10 (m, 4H), 6.85 (m, 2H), 6.60 (d, $J=16$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J=16$ Hz, $J=8$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J=6$ Hz, 2H), 4.10 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.80-1.20 (m, 20H)
63 (aus N-(3-Brompropylmercapto-carbonyl)-pyrrolidin und 44)		roh	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.90 (d, 2H), 7.40-6.70 (m, 6H), 6.60 (d, $J=16$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J=16$ Hz, $J=8$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J=6$ Hz, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 2.90-2.50 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.00-1.30 (m, 18H)
64 (aus 4-Brombutylbenzylether und 44)		roh	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.90 (d, 2H), 7.40-7.00 (m, 9H), 6.90 (m, 2H), 6.60 (d, $J=16$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J=16$ Hz, $J=8$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.35 (q, $J=6$ Hz, 2H), 4.10 (q, $J=6$ Hz, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.90- 2.50 (m, 3H), 2.25 (t, 2H), 1.90- 1.30 (m, 16H)

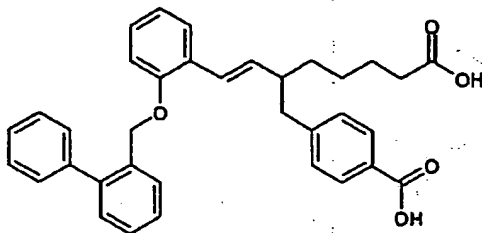
Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
65 (aus 5-Chlor- methyl-3-phenyl- 1,2,4-oxadiazol und 44)		roh	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): 8.10 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.60- 7.30 (m, 5H), 7.20-6.70 (m, 4H), 6.60 (d, J=16 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.70-1.20 (m, 12H)
66 (aus N-(2-Chlor- ethyl)-morpholin und 44)		81,3	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.40-6.70 (m, 6H), 6.60 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 2.80 (m, 4H), 2.50 (m, 5H), 2.25 (t, 2H), 1.70-1.20 (m, 12H)
67 (aus 5-(3-Brom- propyl)-2-amino- pyrimidin und 44)		73,1	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): 8.10 (s, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.40- 6.70 (m, 6H), 6.50 (d, J=16 Hz, 1H), 5.90 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.95 (bs, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 2.80-2.50 (m, 5H), 2.25 (t, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.70-1.20 (m, 12H)

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
68 (aus 4-Chlor- methyl-N- phenyl-benzamid und 44)		roh	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): 8.60 (bs, 1H), 7.90-6.80 (m, 17H), 6.50 (d, J=16 Hz, 1H), 5.90 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (m, 2H), 2.90-2.50 (m, 3H), 2.25 (t, 2H), 1.70-1.20 (m, 12H)
69 (aus 4-Cyclo- hexylbenzyl- chlorid und 46)		52,0	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.50-7.10 (m, 8H), 6.85 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.80-2.40 (m, 5H), 2.25 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 25H)
70 (aus 4-Phenyl- ethylbenzyl- chlorid und 46)		25,8	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.40-7.00 (m, 13H), 6.90 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.90 (m, 6H), 2.60 (m, 2H), 2.20 (t, 2H), 1.60-0.80 (m, 15H)
70a (aus 4-Brom- benzylbromid und 46)			¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.95 (d, 2H, J=10 Hz), 7.40 (d, 2H), 7.20-6.80 (m, 8H), 5.00 (m, 2H), 4.35 (q, J=6Hz, 2H), 4.10 (q, J=6Hz, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.30 (t, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.60-1.20 (m, 14H)

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
70b (aus 46 und 1,3-Dibrompropan)			¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.50-6.80 (m, 6H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.80-2.40 (m, 4H), 2.25 (m, 4H), 1.85-1.30 (m, 15H)
70c (aus 46 und 1,5-Dibrompentan)			¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.50-6.80 (m, 6H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.80-2.40 (m, 4H), 2.25 (t, 2H), 2.00-1.30 (m, 21H)
70d (aus 46 und 1,4-Dibrombutan)			¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.50-6.80 (m, 6H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.80-2.40 (m, 4H), 2.25 (t, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.85-1.30 (m, 14H)
70e (aus 46 und 1,2-Dibromethan)			¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.50-6.80 (m, 6H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.80-2.40 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 15H)

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
70f (aus 46 und 1,4- (Dichlormethyl)- benzol			¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.50-6.80 (m, 10H), 5.30 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.80-2.40 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 15H)

71: 6-(4-Carboxybenzyl-8-(2-(2-phenylbenzyloxy)phenyl)-7(E)-octensäure

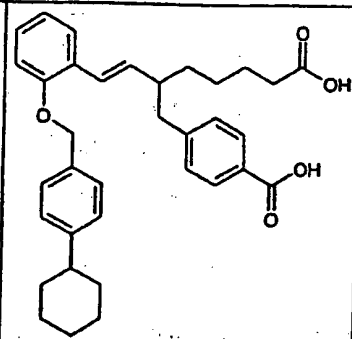
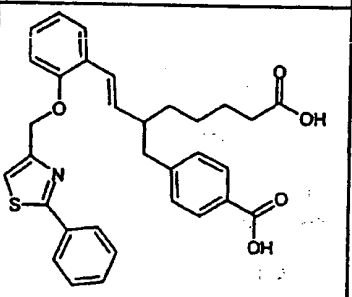
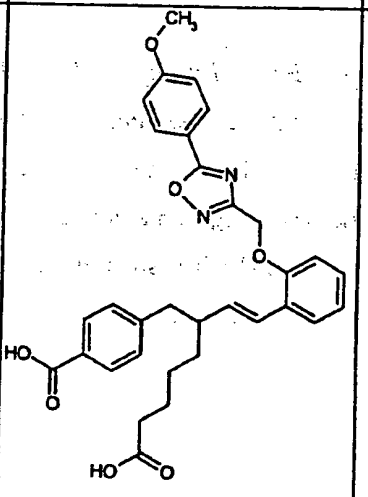


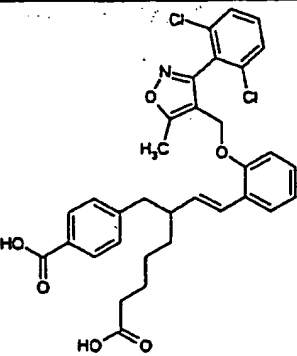
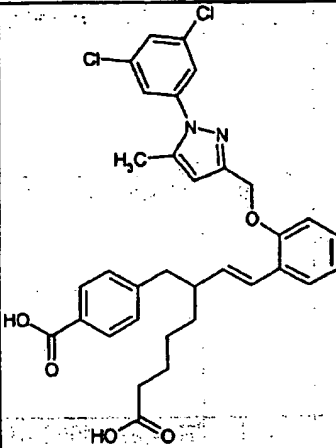
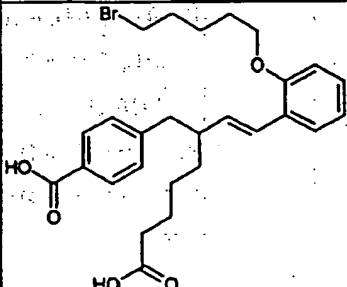
- 5 70 mg (0,12 mmol) des Diethylesters aus Bsp. 47 werden in 5 ml Methanol gelöst und mit 0,5 ml 45%iger Natronlauge versetzt. Die Reaktion ist exotherm. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und gibt 0,3 ml Dichlormethan hinzu. Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung einmal mit Ether gewaschen, mit
- 10 10 %iger Schwefelsäure sauer gestellt, zweimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Extrelut filtriert und eingengt.

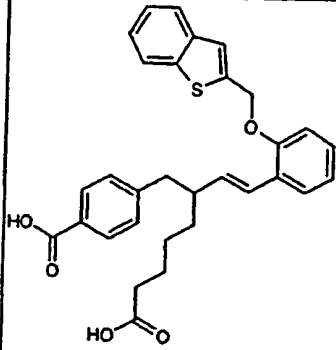
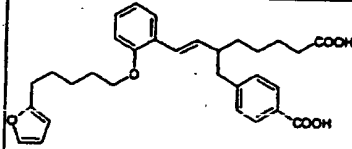
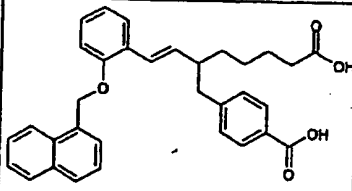
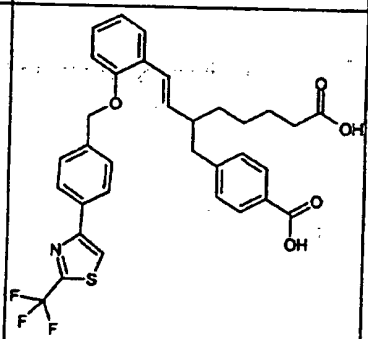
Ausbeute: 15 mg (20,0% d. Th.)

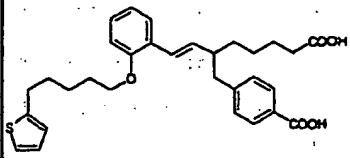
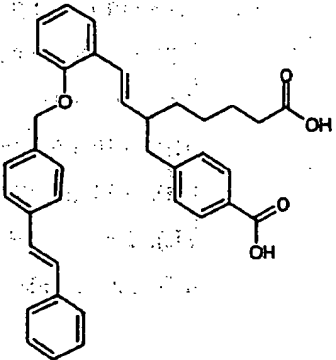
LC/MS: Rf: 5,1 min, 535 (M+1)

Analog werden die folgenden Substanzen synthetisiert:

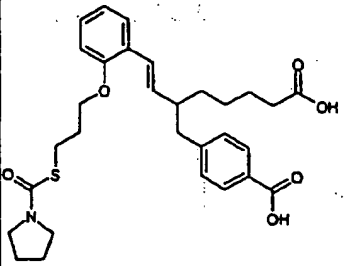
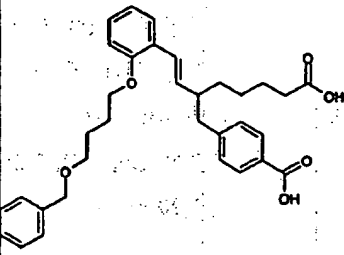
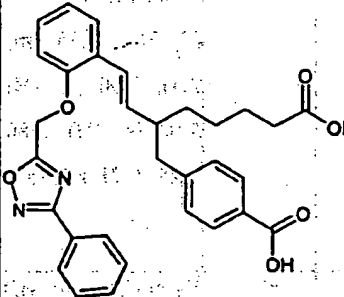
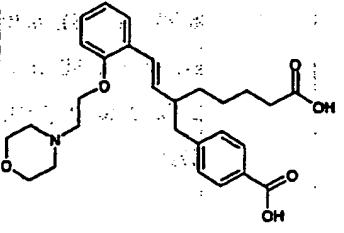
Bsp.	Formel	Ausbeute (% d.Th.)	Spektroskopische Daten
72 (aus 48)		4,1	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 10.70 (bs, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.50- 6.80 (m, 10H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.80-2.40 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 16H)
73 (aus 49)		13,1	LC/MS: 542 (M+1), R _f 4.9 min
74 (aus 50)		9,7	LC/MS: 557 (M+1), R _f 4.7 min

Bsp.	Formel	Ausbeute (% d.Th.)	Spektroskopische Daten
75 (aus 51)		14,0	LC/MS: 608 (M+1), Rf 4.8 min
76 (aus 52)		27,9	LC/MS: 607 (M+1), Rf 5.2 min
77 (aus 53)		20,9	LC/MS: 517 (M+1), Rf 4.9 min

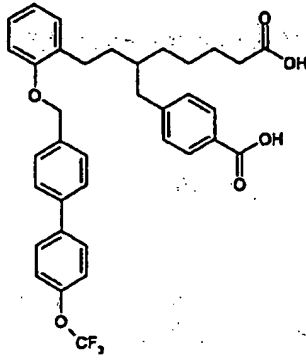
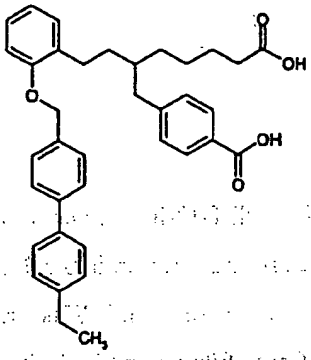
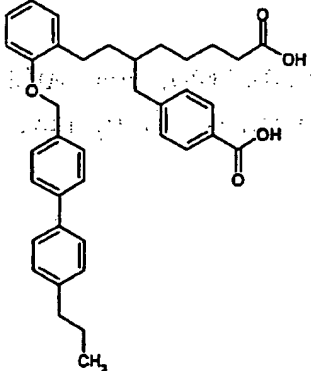
Bsp.	Formel	Ausbeute (% d.Th.)	Spektroskopische Daten
78 (aus 54)		37,6	LC/MS: 515 (M+1), Rf 4.9 min
79 (aus 55)		23,7	LC/MS: 505 (M+1), Rf 5.0 min
80 (aus 56)		42,9	LC/MS: 509 (M+1), Rf 4.9 min
81 (aus 57)		40,1	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 10.70 (bs, 2H), 8.10 (m, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.60-6.80 (m, 9H), 6.60 (d, J=16 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.80-2.40 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.75-1.30 (m, 6H)

Bsp.	Formel	Ausbeute (% d.Th.)	Spektroskopische Daten
82 (aus 58)		roh	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 10.60 (bs, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.40-6.80 (m, 9H), 6.50 (d, J=16 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=16 Hz, J=8 Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 2.90-2.40 (m, 5H), 2.30 (m, 2H), 2.10-1.40 (m, 12H)
83 (aus 59)		69,3	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 7.90 (m, 2H), 7.60 (m, 4H), 7.50-7.20 (m, 10H), 7.10 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.60 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.80-2.40 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 6H)

Bsp.	Formel	Ausbeute (% d.Th.)	Spektroskopische Daten
84 (aus 60)		97,7	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 10.70 (bs, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50-7.30 (m, 5H), 7.15 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.60 (d, 1H), 2.90-2.50 (m, 3H), 2.20 (m, 5H), 1.60-1.20 (m, 6H)
85 (aus 61)		roh	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 8.25 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.65-6.90 (m, 11H), 6.60 (d, J=16 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.90-2.50 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (t, 2H), 1.60-1.20 (m, 6H)
86 (aus 62)		65,6	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 7.90 (d, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.60 (d, J=16 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.90-2.50 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 14H)

Bsp.	Formel.	Ausbeute (% d.Th.)	Spektroskopische Daten
87 (aus 63)		roh	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 7.90 (d, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.15- 6.70 (m, 4H), 6.60 (d, J=16 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.30 (m, 6H), 2.90-2.50 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.00-1.30 (m, 12H)
88 (aus 64)		roh	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 7.90 (d, 2H), 7.40-7.20 (m, 8H), 7.10 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.50 (d, J=16 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.90-2.50 (m, 3H), 2.25 (t, 2H), 1.90-1.30 (m, 10H)
89 (aus 65)		roh	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 10.80 (bs, 2H), 8.10 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.60-7.30 (m, 5H), 7.20- 6.70 (m, 4H), 6.60 (d, J=16 Hz, 1H), 6.20 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.90-2.50 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.70-1.30 (m, 6H)
90 (aus 66)		69,0	LC-MS: 482 (M+1), R _f 3.1 min

Bsp.	Formel	Ausbeute (% d.Th.)	Spektroskopische Daten
91 (aus 67)			LC-MS: 504 (M+1), R _f 3.74 min
92 (aus 68)		21,9	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.90 (bs, 2H), 9.50 (bs, 1H), 7.90-6.80 (m, 17H), 6.60 (d, J=16 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.90- 2.50 (m, 3H), 2.25 (t, 2H), 1.70- 1.20 (m, 6H)
93* (aus 69)		90,0	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.60 (bs, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.10 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.80 (t, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.80-2.50 (m, 5H), 2.25 (t, 2H), 1.85-1.30 (m, 19H)
94 (aus 70)		82,6	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.20-7.00 (m, 13H), 6.90 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.90 (m, 6H), 2.60 (m, 2H), 2.20 (t, 2H), 1.60-0.80 (m, 9H)

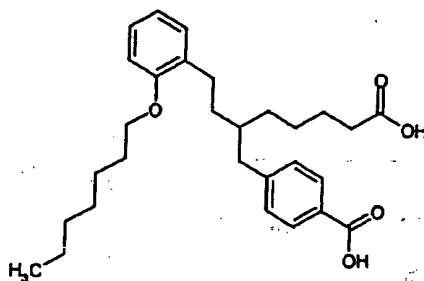
Bsp.	Formel	Ausbeute (% d.Th.)	Spektroskopische Daten
94a (aus 46 und 4-(Chlormethyl)-4'-(trifluoromethoxy)-1,1'-biphenyl und Verseifung analog Bsp. 19)			(M+1), Rt = 5.41
94b aus Bsp. 46 und 4-(Chlormethyl)-4'-ethyl-1,1'-biphenyl und Verseifung analog 19			565 (M+1), Rt = 5.43
94c aus Bsp. 46 und 4-(Chlormethyl)-4'-propyl-1,1'-biphenyl und Verseifung analog 19			579 (M+1), Rt = 5.61

- 5 *
- hergestellt als reines (-)-Enantiomer aus enantiomerenreinem Bsp. 44 über Bsp. 46 und 69. Die Enantiomerentrennung der Verbindung aus Bsp. 44 erfolgte über Chromatographie an einer chiralen stationären Polyamid-Kieselgelphase basierend auf dem Monomer N-Methacryloyl-L-isoleucin-3-pentylamid, das nach radikalischer Polymerisation kovalent gebunden an einem modifizierten Kieselgel vorliegt. Phasen solcher Art sind in der EP-A-0 379 917 beschrieben.

LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1x50 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Gradient: 10% Acetonitril bis 90% Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 210 nm.

5

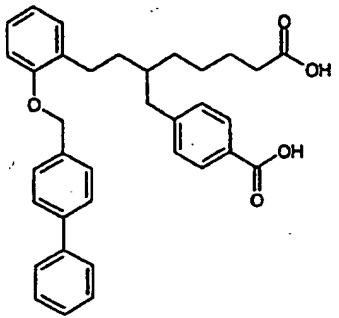
95: 6-(4-Carboxybenzyl)-8-(2-heptoxyphenyl)octansäure



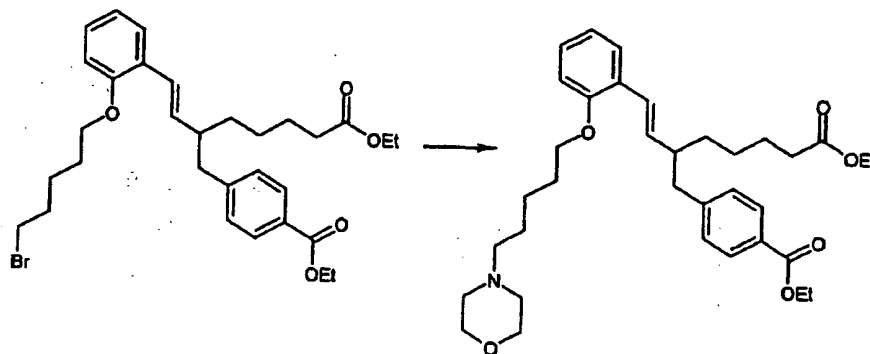
31,6 mg (0,07 mmol) 6-(4-Carboxybenzyl)-8-(2-heptoxyphenyl)-7-octensäure aus Bsp. 25 und 20 mg Palladium/A-Kohle (10%ig) werden in 5 ml Essigsäureethylester gegeben und bei Raumtemperatur unter Normaldruck mit Wasserstoff hydriert. Nach zwei Stunden wird die Mischung über Celite filtriert und im Vakuum eingedampft. Ausbeute: 15,6 mg (80,7 d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): 7,90 (d, 2H), 7,60-7,00 (m, 4H), 6,80 (d, 2H), 3,90 (t, 2H), 2,80-2,50 (m, 4H), 2,30 (m, 2H), 1,70-1,25 (m, 19H), 0,90 (t, 3H)

Analog wurde hergestellt:

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
96 (aus 26)		63,5	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂): 7.95 (m, 2H), 7.70-6.70 (m, 15H), 5.30 (s, 2H), 2.80-2.50 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 1.70-1.25 (m, 9H)

97: 6-(4-Ethoxycarbonylbenzyl)-8-(2-(5-N-morpholinopentyloxy)phenyl)-7-(E)-octensäureethylester



5

50 mg (0,09 mmol) des Bromides aus Bsp. 53, 15,2 mg (0,17 mmol) Morpholin, 13,2 mg (0,1 mmol) Kaliumcarbonat und eine katalytische Menge Kaliumiodid werden in 5 ml Acetonitril über Nacht unter Rückfluss erhitzt. 0,5 ml Wasser werden zugegeben, die Lösung wird in Dichlormethan aufgenommen, über Extrelut filtriert und im Vakuum eingedampft.

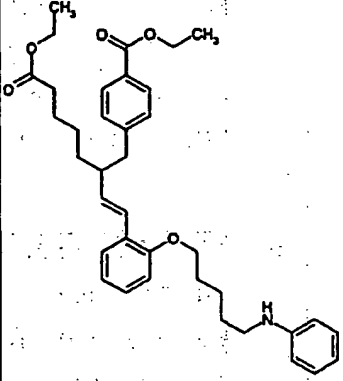
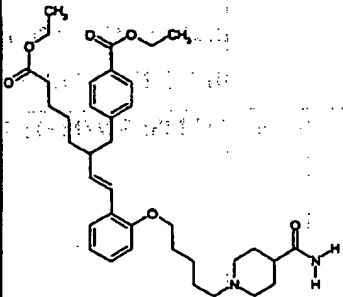
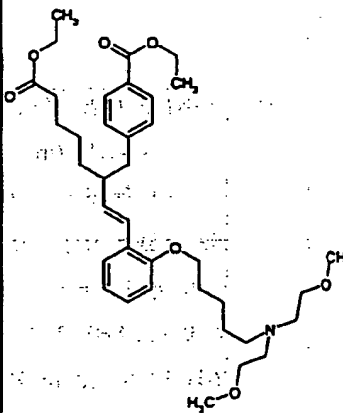
10

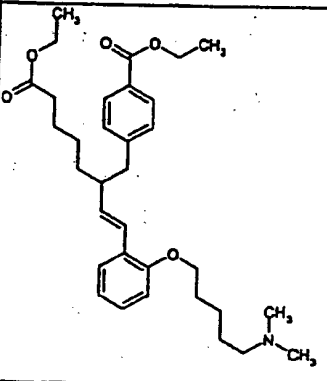
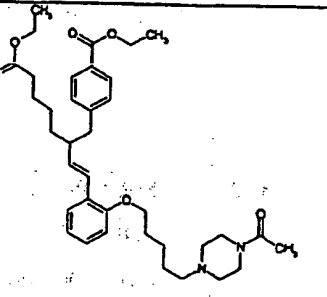
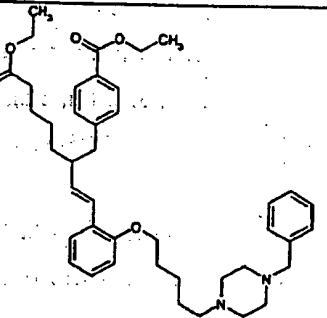
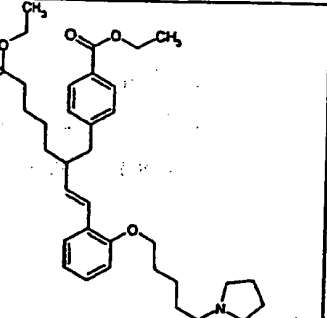
Ausbeute: 50,0 mg (98,9 % d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,90 (d, 2H), 7,40-7,10 (m, 4H), 6,80 (m, 2H), 6,55 (d, J=16 Hz, 1H), 6,00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4,35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4,10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,50 (m, 7H), 2,25 (t, 2H), 1,70-1,20 (m, 18H).

15

Analog wurden dargestellt:

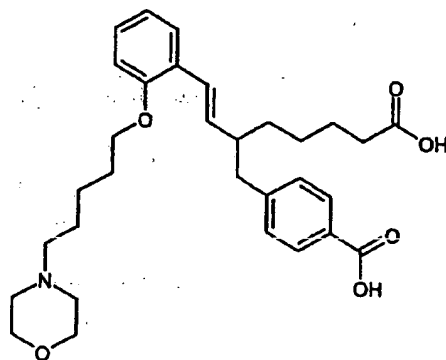
Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
98 (aus Anilin)		roh	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.40-6.70 (m, 11H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.70 (bs, 1H), 3.15 (t, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 1.70-1.20 (m, 18H)
99 (aus 4-Amino-carbonyl)-piperidin		81,2	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.40-6.70 (m, 6H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 5.50 (2bs, 2H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.15 (m, 6H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.25-1.20 (m, 23H)
100 (aus Bis-(methoxy-ethyl)-amin)		95,6	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.40-7.10 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.30 (s, 6H), 2.80-2.50 (m, 9H), 2.30 (m, 2H), 1.90-1.20 (m, 18H)

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
101 (aus Dimethylamin)		97,9	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.40-7.10 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.90 (m, 2H), 2.80 (m, 8H), 2.50 (m, 5H), 2.30 (m, 2H), 1.90-1.20 (m, 18H)
102 (aus N-Acetyl-piperazin)		roh	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.40-7.10 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 2.90 (m, 8H), 2.50 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 1.90-1.20 (m, 18H)
103 (aus N-Benzyl-piperazin)		roh	LC-MS: 669 (M+1), Rf 4.01 min
104 (aus Pyrrolidin)		100	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.40-7.10 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.90 (m, 2H), 2.70 (m, 8H), 2.50 (m, 5H), 2.30 (m, 2H), 1.90-1.20 (m, 22H)

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
105 (aus N- Phenyl- piperazin)		roh	LC-MS: 655 (M+1), Rf 4.07 min
106 (aus N- Methyl- piperazin)		97,0	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.40-7.10 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.50 (m, 14H), 1.90-1.20 (m, 18H)
107 (aus Piperidin)		96,5	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90 (d, 2H), 7.40-7.10 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.90 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (m, 7H), 2.20 (t, 2H), 1.90-1.20 (m, 24H)
108 (aus Pyrrol mit KOH als Base)		94,6	¹ H-NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO): 7.80 (d, 2H), 7.40-6.80 (m, 6H), 6.65 (m, 2H), 6.30 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (m, 3H), 4.35 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.90 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.20 (t, 2H), 1.90-1.20 (m, 18H)

LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1x50 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Gradient: 10% Acetonitril bis 90% Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 210 nm.

5 109: 6-(4-Carboxybenzyl)-8-(2-(5-N-morpholinopentyloxy)phenyl)-7-(E)-octensäure



50 mg (0,09 mmol) des Diethylesters aus Bsp. 97 werden in 5 ml Methanol gelöst und mit 0,5ml 45%iger Natronlauge versetzt. Die Reaktion ist exotherm. Man lässt
 10 auf Raumtemperatur kommen und gibt 0,3 ml Dichlormethan hinzu. Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung einmal mit Ether gewaschen, mit 10%iger Schwefelsäure auf pH=4 gestellt, zweimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt.

15

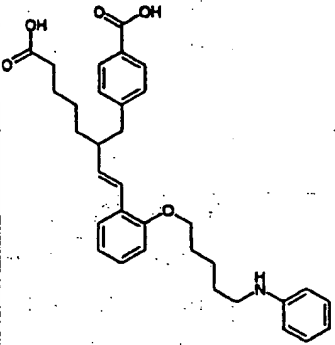
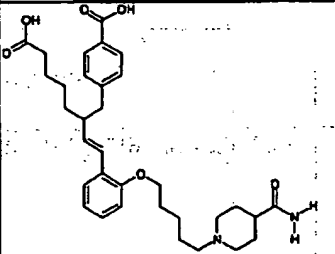
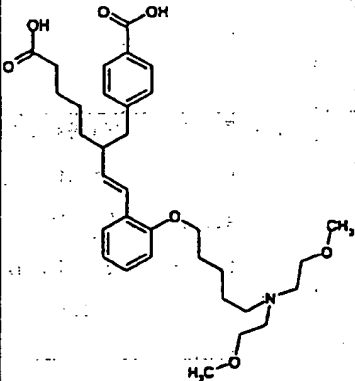
Ausbeute: 39,1 mg (86,6 % d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): 7,90 (d, 2H), 7,40-7,10 (m, 6H), 6,40 (d, J=16 Hz, 1H), 6,20 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 5H), 2,30 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 1,70-1,20 (m, 12H)

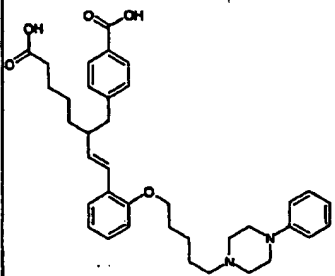
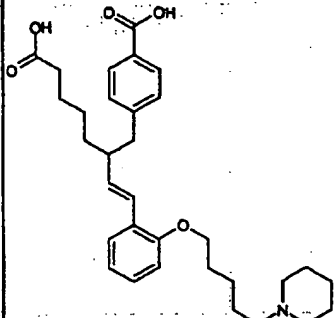
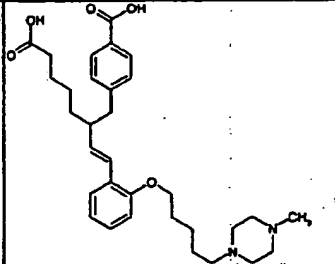
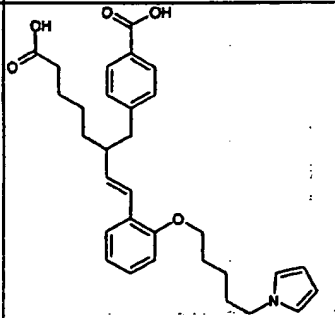
20

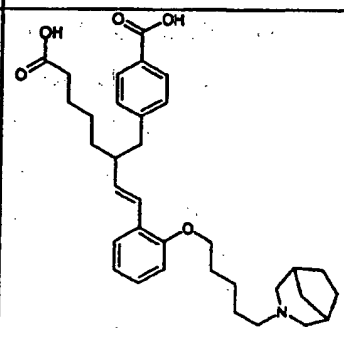
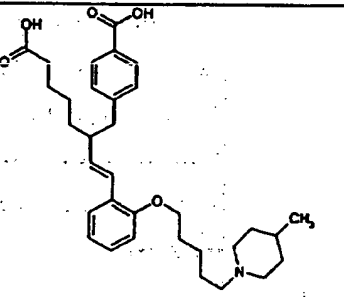
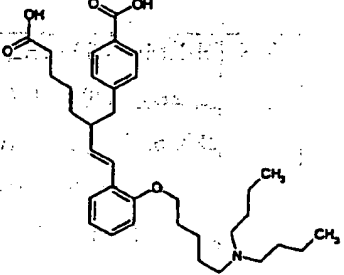
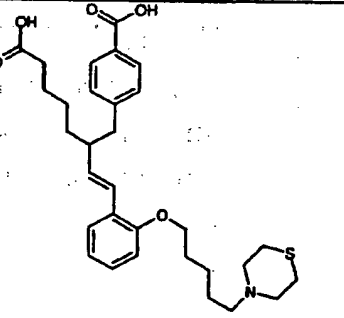
- 186 -

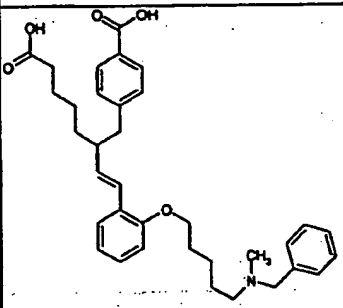
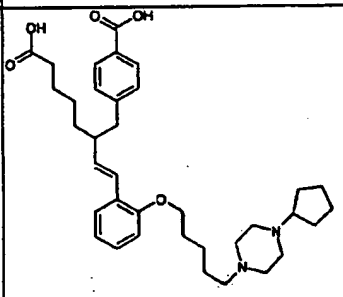
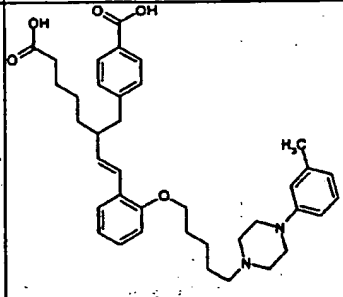
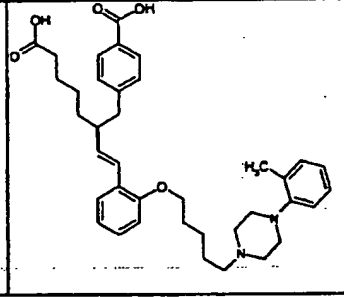
Analog wurden dargestellt:

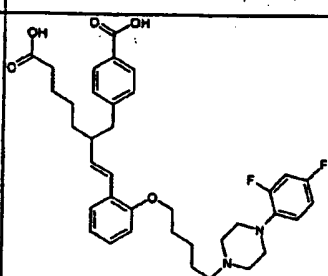
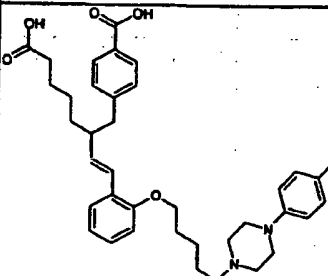
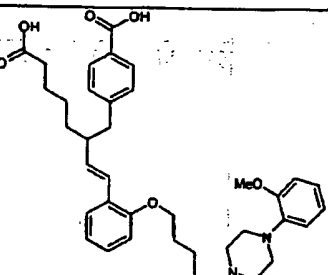
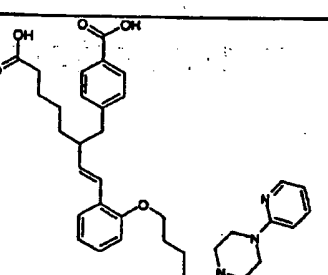
Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
110 (aus 98)		53,8	¹ H-NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO): 12.30 (bs, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.30-6.80 (m, 9H), 6.55 (m, 2H), 6.40 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.70 (bs, 1H), 3.00 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.15 (t, 2H), 1.70-1.20 (m, 12H)
111 (aus 99)		33,3	¹ H-NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO): 12.50 (bs, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.40-6.60 (m, 6H), 6.45 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 4.00 (m, 2H), 2.80-1.20 (m, 23H)
112 (aus 100)		68,3	¹ H-NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO): 7.80 (d, 2H), 7.40-7.10 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 6.35 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.20 (s, 6H), 2.90-2.40 (m, 9H), 2.20 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 12H)

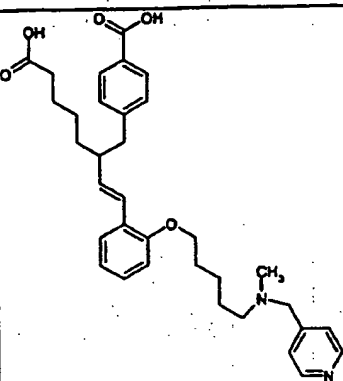
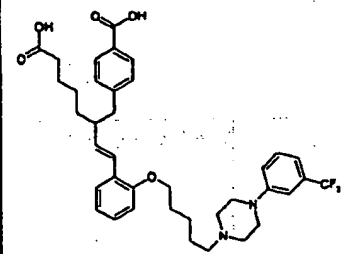
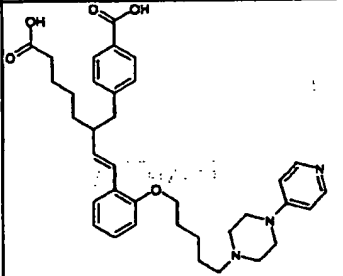
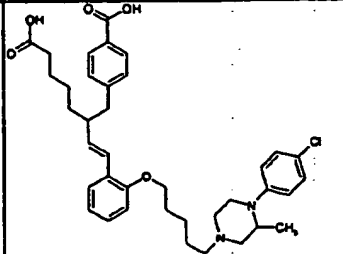
Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
113 (aus 101)			¹ H-NMR (200 MHz, d ⁶ -DMSO): 7.80 (d, 2H), 7.40-7.10 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 6.45 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 2.80-1.20 (m, 25H)
114 (aus 102)		25,8	¹ H-NMR (200 MHz, d ⁶ -DMSO): 7.80 (d, 2H), 7.40-6.50 (m, 6H), 6.45 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.50-1.20 (m, 30H) LC-MS: 565 (M+1), Rf 3.20 min
115 (aus 103)		13,7	LC-MS: 613 (M+1), Rf 3.33 min
116 (aus 104)		70,2	LC-MS: 508 (M+1), Rf 3.27 min ¹ H-NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO): 7.70 (d, 2H), 7.40-7.10 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 6.30 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.40-1.20 (m, 27H)

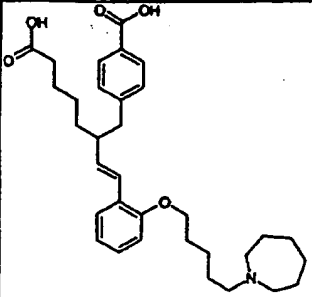
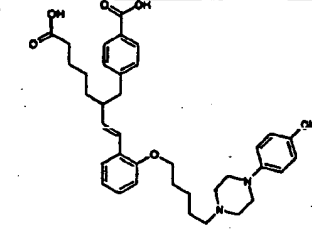
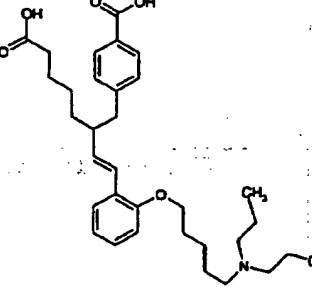
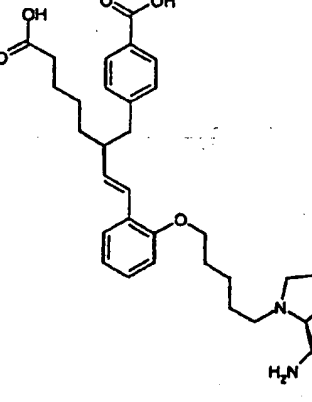
Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
117 (aus 105)		33,8	LC-MS: 599 (M+1), Rf 4.07 min ¹ H-NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO): 7.70 (d, 2H), 7.40-6.70 (m, 11H), 6.30 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.50-1.20 (m, 27H)
118 (aus 107)		79,8	LC-MS: 522 (M+1), Rf 3.25 min ¹ H-NMR (200 MHz, d ⁶ -DMSO): 7.80 (d, 2H), 7.40-7.10 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 6.40 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.50-1.20 (m, 25H)
119 (aus 106)		60,8	¹ H-NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO): 7.90 (d, 2H), 7.40-7.10 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 6.40 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=16 Hz, J=8Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.10-1.20 (m, 30H)
120 (aus 108)		roh	¹ H-NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO): 7.80 (d, 2H), 7.40-6.80 (m, 6H), 6.65 (m, 2H), 6.30 (d, J=16 Hz, 1H), 6.00 (m, 3H), 3.90 (m, 4H), 2.90-1.20 (m, 17H)

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
120a (Aus 53 u. 3-Azabicy- clo[3.2.1]- octan)			548 (M+1), Rt = 3.27
120b (Aus 53 und 4-Methyl- piperidin)			536 (M+1), Rt = 3.27
120c Aus 53 und Dibutyl- amin			566 (M+1), Rt = 3.44
120d Aus 53 und Thiomor- pholin			540 (M+1), Rt = 3.20

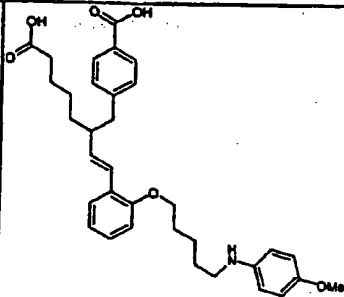
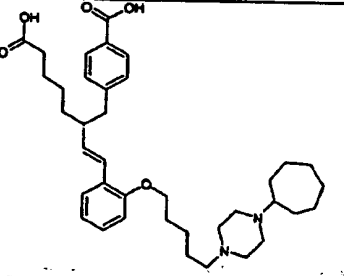
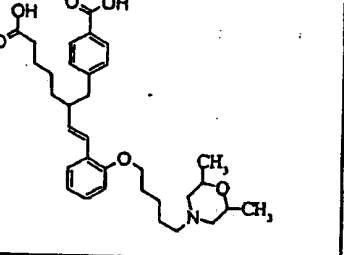
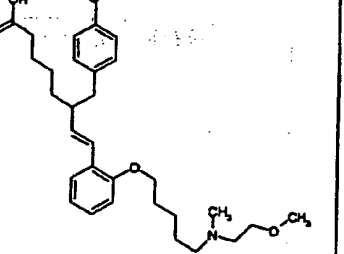
Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
120e Aus 53 und Benzyl- methylamin			558 (M+1), Rt = 3.31
120f Aus 53 und 4-Cyclo- pentyl- piperazin			591 (M+1), Rt = 3.02
120g Aus 53 und 4-(3-Meth- ylphenyl)pi- perazin			613 (M+1), Rt = 3.44
120h Aus 53 und 4-(3-Meth- ylphenyl)- piperazin			613 (M+1), Rt = 3.47

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
120i Aus 53 und 4-(2,4-Di- fluorphenyl)- piperazin			635 (M+1), Rt = 3.44
120j Aus 53 und 4-(4-Fluor- phenyl)pi- perazin			617 (M+1), Rt = 3.42
120k Aus 53 und 4-(2-Meth- oxyphenyl)- piperazin			629 (M+1), Rt = 3.38
120l Aus 53 und 1-(2-Pyridi- nyl)pipera- zin			600 (M+1), Rt = 3.15

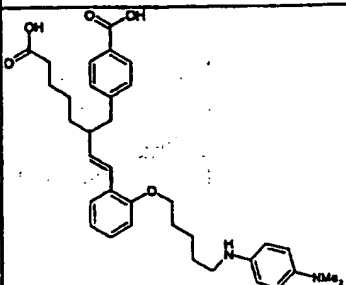
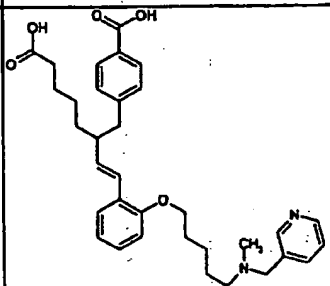
Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
120m Aus 53 und N-methyl- N-(4-pyridi- nylmethyl)- amin			559 (M+1), Rt = 3.09
120n Aus 53 und 4-(3-Tri- fluormethy- phenyl)pi- perazin			667 (M+1), Rt = 3.54
120o Aus 53 und 1-(4-Pyridi- nyl)pipera- zin			600 (M+1), Rt = 2.82
120p Aus 53 und 4-(4-Chlor- phenyl)-3- methylpi- perazin			647 (M+1), Rt = 3.51

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
120q Aus 53 und Azepan			536 (M+1), Rt = 3.27
120r Aus 53 und 4-(4-Methoxyphenyl)- piperazin			629 (M+1), Rt = 3.38
120s Aus 53 und N,N-Di-propylamin			538 (M+1), Rt = 3.33
120t Aus 53 und L-Prolin- amid			551 (M+1), Rt = 3.15

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
120u Aus 53 und 2-(1-Pipera- zinyl)- pyrimidin			601 (M+1), Rt = 3.26
120v Aus 53 und Benzyl- amin			544 (M+1), Rt = 3.31
120w Aus 53 und Cyclo- pentylamin			522 (M+1), Rt = 3.27
120x Aus 53 und 4-Trifluor- methyl- anilin			598 (M+1), Rt = 3.11

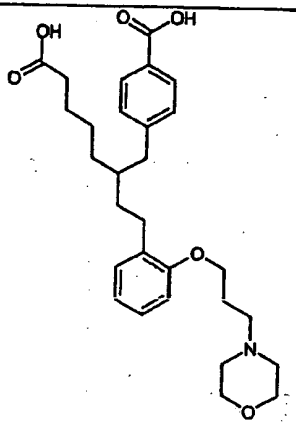
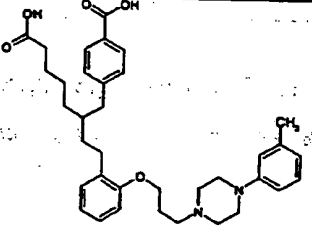
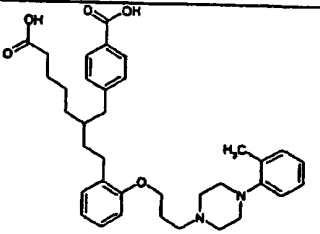
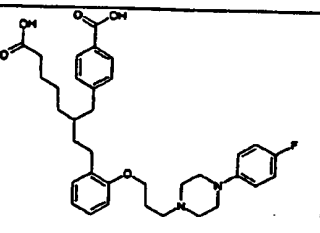
Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
120y Aus 53 und 4-Methoxy- anilin			560 (M+1), Rt = 3.54
120z Aus 53 und 4-Cyclo- heptyl- piperazin			619 (M+1), Rt = 3.15
120α Aus 53 und 3,5-Dimethylmo- rpholin			552 (M+1), Rt = 3.22
120β Aus 53 und N-Meth- oxy-ethyl- N-methyl- amin			526 (M+1), Rt = 3.22

- 196 -

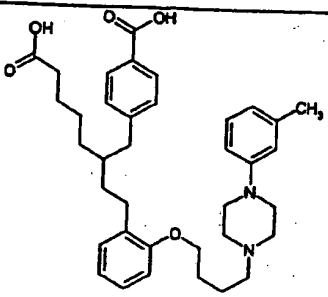
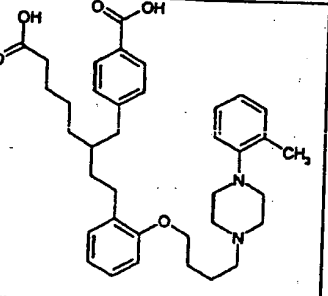
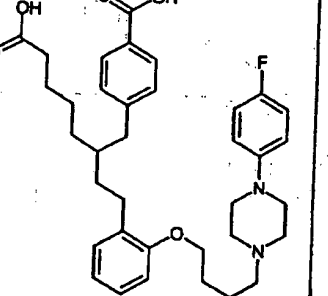
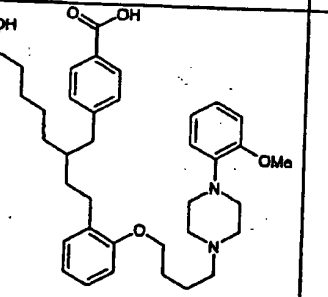
Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
120γ Aus 53 und 4-Dimethyl- aminoanilin			573 (M+1), Rt = 3.22
120δ Aus 53 und N-Methyl- N-(3-pyri- dinylmeth- yl)amin			559 (M+1), Rt = 3.13

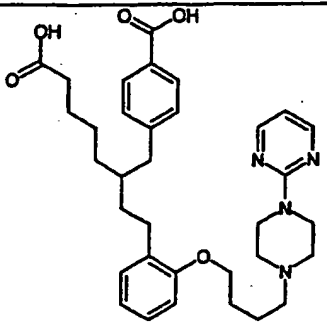
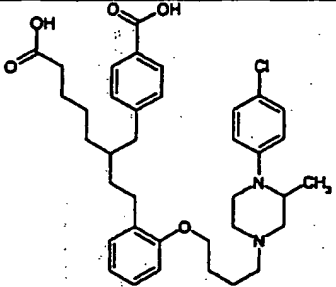
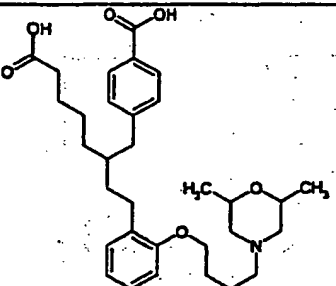
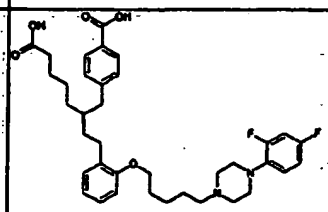
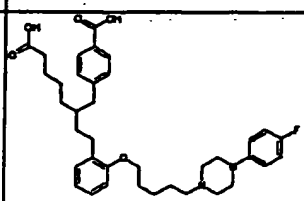
LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1x50 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Gradient: 10% Acetonitril bis 90% Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 210 nm.

Auf analoge Weise wurden unter Verwendung unterschiedlicher Halogenderivate die folgenden Beispiele erhalten:

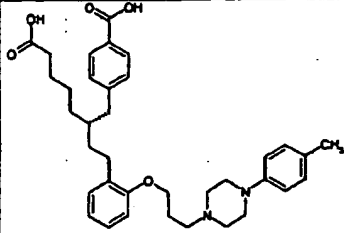
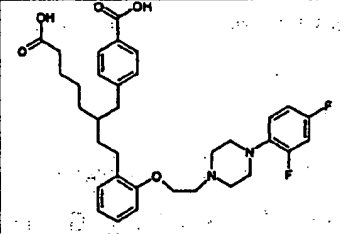
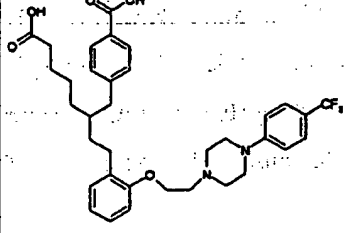
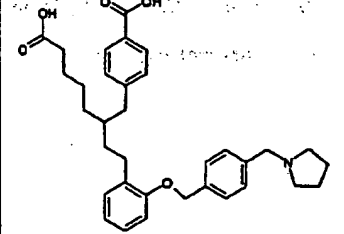
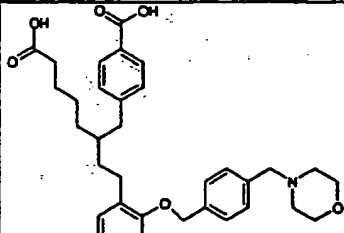
Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
120-I Aus 70b und Morpholin			498 (M+1), Rt = 2.93
120-II Aus 70b und 4- (3-Methyl- phenyl)piperazin			587 (M+1), Rt = 3.26 ¹⁾
120-III Aus 70b und 4- (2-Methyl- phenyl)piperazin			587 (M+1), Rt = 3.28 ¹⁾
120-IV Aus 70b und 4- (4-Fluorphenyl)- piperazin			591 (M+1), Rt = 3.21 ¹⁾

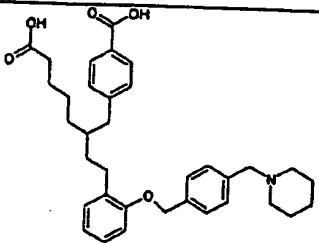
Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
120-V Aus 70b und 4-(2-Methoxyphenyl)piperazin			603 (M+1), Rt = 3.18 ¹⁾
120-VI Aus 70b und 4-(4-Chlorphenyl)-3-methylpiperazin			621 (M+1), Rt = 3.36 ¹⁾
120-VII Aus 70b und 2-(1-Piperazinyl)pyrimidin			575 (M+1), Rt = 3.05 ¹⁾
120-VIII Aus 70b und 3,5-Dimethylmorpholin			526 (M+1), Rt = 3.02 ¹⁾
120-IX Aus 70d und Morpholin			512 (M+1), Rt = 3.00 ¹⁾

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
120-X Aus 70d und 4-(3-Methyl-phenyl)piperazin			601 (M+1), Rt = 3.31 ¹⁾
120-XI Aus 70d und 4-(2-Methyl-phenyl)piperazin			601 (M+1), Rt = 3.33 ¹⁾
120-XII Aus 70d und 4-(4-Fluorphenyl)-piperazin			605 (M+1), Rt = 3.27 ¹⁾
120-XIII Aus 70d und 4-(2-Methoxy-phenyl)piperazin			617 (M+1), Rt = 3.24 ¹⁾

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
120-XIV Aus 70d und 2-(1-Piperazinyl)-pyrimidin			589 (M+1), Rt = 3.09 ¹⁾
120-XV Aus 70d und 4-(4-Chlorphenyl)-3-methylpiperazin			635 (M+1), Rt = 3.33 ¹⁾
120-XVI Aus 70d und 3,5-Dimethylmorpholin			539 (M+1), Rt = 3.10 ¹⁾
120-XVII Aus 70c und 4-(2,4-Difluorphenyl)piperazin			¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃): 7.90 (d, 2H), 7.50-6.80 (m, 9H), 3.90 (t, 2H), 3.00 (m, 8H), 2.80-1.30 (m, 21H)
120-XVIII Aus 70c und 4-(4-Fluorphenyl)piperazin			¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): 7.90 (d, 2H), 7.50-6.80 (m, 10H), 3.90 (t, 2H), 3.00-1.30 (m)

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
120-XIX Aus 70c und 4-Phenylpiperazin			601 (M+1)
120-XX Aus 70b* und 4-(4-Fluorphenyl)-piperazin			591 (M+1), Rt = 4.0 min (C18, 0.75 mL/min, ACN/ H2O + H3PO4) [α] = +7.4° (c = 0.367)
120-XXI Aus 70b* und 4-(4-Trifluoromethylphenyl)piperazin			641 (M+1), Rt = 3.38 ¹⁾
120-XXII Aus 70b* und 4-Phenylpiperazin			573 (M+1), Rt = 3.2 ¹⁾
120-XXIII Aus 70b* und 4-(2,4-Difluorphenyl)piperazin			609 (M+1), Rt = 3.2 ¹⁾

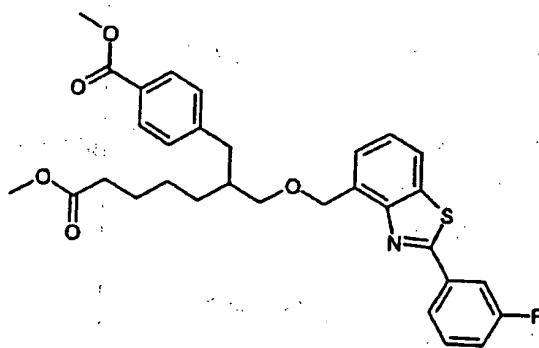
Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
120-XXIV Aus 70b* und 4- (4-Methylphen- yl)piperazin			587 (M+1), Rt = 3.3 ¹⁾
120-XXV Aus 70e und 4- (2,4-Difluor- phenyl)piperazin			595 (M+1), Rt = 3.40 ²⁾
120-XXVI Aus 70e und 4- (4-Trifluor- methylphenyl- piperazin			627 (M+1), Rt = 3.54 ²⁾
120-XXVII Aus 70f und Pyrrolidin			544 (M+1), Rt = 3.15 ²⁾
120-XXVIII Aus 70f und Morpholin			560 (M+1), Rt = 3.15 ²⁾

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
120-XXIX Aus 70f und Piperidin			558 (M+1), Rt = 3.20 ²⁾

* hergestellt als reines Enantiomer aus enantiomerenreinem Bsp. 44 (siehe auch die Anmerkungen zu Bsp. 93)

- 1) LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*50 mm; Eluent: Acetonitril/H₂O (0,1% Ameisensäure); Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 210 nm
- 2) LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*150 mm; Eluent: Acetonitril + 0,6 g 30%ig HCl/1L H₂O; Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,6 ml/min; Detektor: UV 210 nm

121: 7-([2-(3-Fluorphenyl)-1,3-benzothiazol-4-yl]methoxy)-6-[4-(methoxycarbonyl)benzyl]heptansäuremethylester



- 102,8 mg (0,32 mmol) 4-Bromomethyl-2-(3-fluorphenyl)-benzothiazol und 300 mg MS3A werden in 5 ml Benzol unter Argon gelöst. Bei Raumtemperatur werden 82 mg (0,27 mmol) 6-Hydroxymethyl-7-(4-methoxycarbonylphenyl)heptansäure-

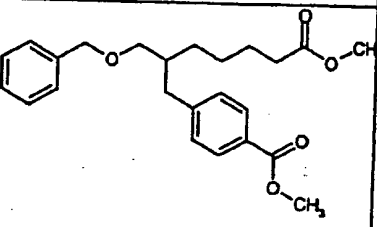
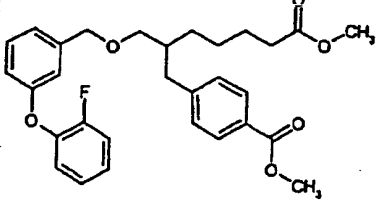
methylester (Synthese vgl. EP-A-0 341 551, S. 31, Bsp. 42) und 92 mg (0,40 mmol) Silberoxid zugegeben. Die Mischung wird sechs Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit ca. 0,2 ml Wasser versetzt, über Extrelut filtriert, mit Toluol nachgewaschen, im Vakuum eingeeengt und chromatographiert.

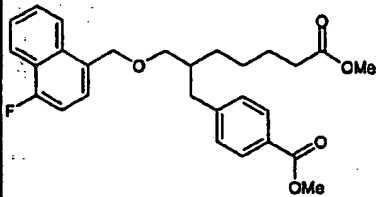
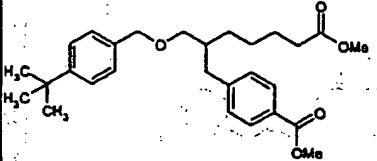
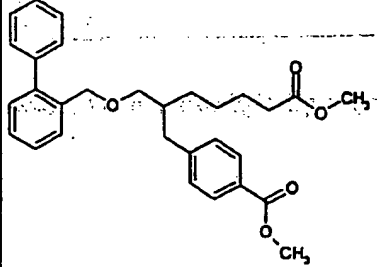
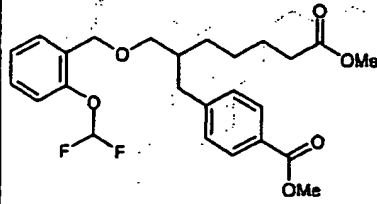
5

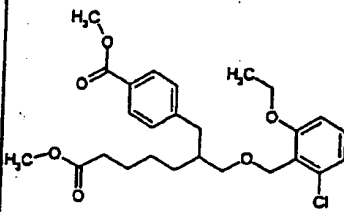
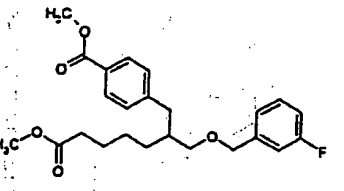
Ausbeute: 64 mg (43.8% d. Th.)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,00-7,10 (m, 11H), 5,10 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,70-1,20 (m, 6H)

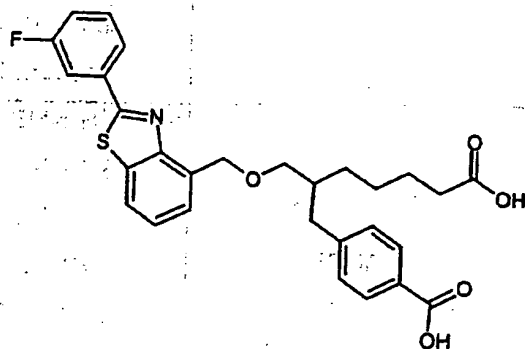
Analog wurden die folgende Substanzen synthetisiert:

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
122 (aus Benzyl- bromid)		43,3	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.95 (m, 2H), 7.40-6.80 (m, 7H), 4.50 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (d, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.90-1.30 (m, 7H)
123 (aus 3-(2- Fluorphen- oxy)benzyl- bromid)		roh	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.95 (m, 2H), 7.40-6.80 (m, 10H), 4.40 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (d, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.70-1.00 (m, 6H)

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
124 (aus 4-Fluor- 1-brom- methylnaph- thalin)		96,7	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 8.10-6.80 (m, 10H), 4.80 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (d, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.70-1.30 (m, 6H)
125 (aus 4-t- Butylbenzyl- bromid)		38,1	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.95 (m, 2H), 7.40-6.80 (m, 6H), 4.40 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.70-1.30 (m, 15H)
126 (aus 2-Brom- methylbi- phenyl)		57,1	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.95 (m, 2H), 7.40-6.80 (m, 11H), 4.40 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.70-1.30 (m, 6H)
127 (aus 2- Difluor-meth- oxybenzyl- bromid)		51,0	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.95 (m, 2H), 7.40-7.00 (m, 6H), 6.40 (dt, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (d, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.70-1.30 (m, 6H)

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
128 (aus 2-Chlor- 6-methoxy- benzyl- bromid)		63,9	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.95 (m, 2H), 7.40-6.80 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.70-1.30 (m, 9H)
129 (aus 3-Fluor- benzyl- bromid)		roh	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.95 (m, 2H), 7.40-6.80 (m, 6H), 4.40 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (d, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.70-1.30 (m, 6H)

130: 6-(4-Carboxybenzyl)-7-[[2-(3-fluorophenyl)-1,3-benzothiazol-4-yl]methoxy]-heptansäure



5

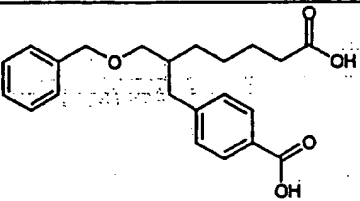
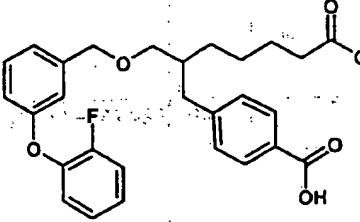
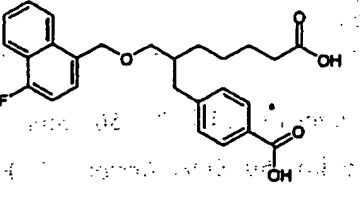
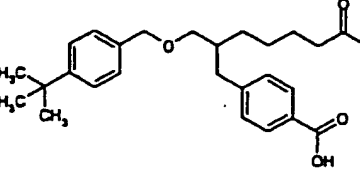
Der Diester aus Bsp. 121 wird in 5 ml Methanol gelöst und mit 0,8 ml 45%iger Natronlauge versetzt. Bei Raumtemperatur werden 0,3 ml Dichlormethan hinzugege-

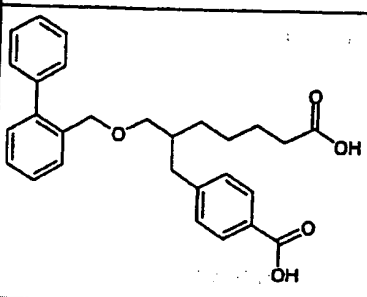
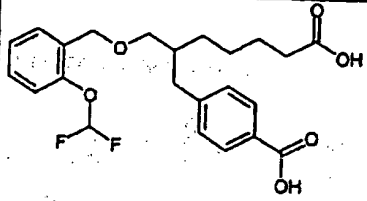
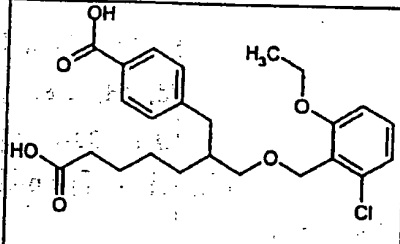
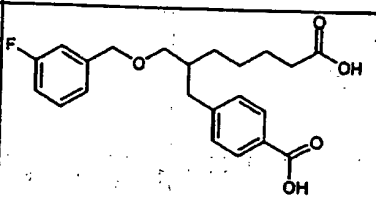
ben. Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung einmal mit Ether gewaschen, mit 10%iger Schwefelsäure sauer gestellt, zweimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Extrelut filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft.

5 Ausbeute: 39,5 mg (38,5% d. Th.)

LC/MS: 522 (M+1), Rt=4.98 min

Analog werden die folgende Substanzen synthetisiert:

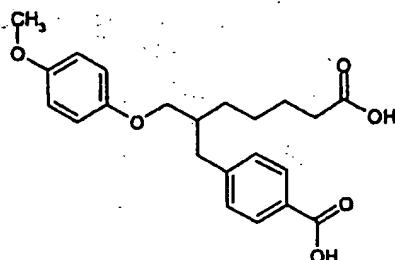
Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
131 (aus 122)		56,9	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 9.90 (bs, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.40-6.80 (m, 7H), 4.50 (s, 2H), 3.20 (d, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.90-1.30 (m, 7H)
132 (aus 123)		24,8	481 (M+1), Rt=4.53 min
133 (aus 124)		43,7	439 (M+1), Rt=4.51 min
134 (aus 125)		27,9	427 (M+1), Rt=4.77 min

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
135 (aus 126)		25,1	447 (M+1), Rt=4.71 min
136 (aus 127)		21,1	437 (M+1), Rt=4.32 min
137 (aus 128)		24,5	449 (M+1), Rt=4.57 min
138 (aus 129)		50,9	389 (M+1), Rt=4.28 min

LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1x50 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Gradient: 10% Acetonitril bis 90% Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 210 nm.

- 210 -

139: 6-(4-Carboxybenzyl)-7-(4-methoxyphenoxy)heptansäure



- 5 16,8 mg (0,14 mmol) 4-Methoxyphenol werden unter Argon in Dimethylformamid gelöst und bei Raumtemperatur mit 7,5 mg (0,19 mmol) Natriumhydrid (60%ig ölige Suspension) versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei dieser Temperatur wird eine Lösung von 41,6 mg (0,10 mmol) 7-Brom-6-(4-ethoxycarbonylbenzyl)heptansäureethylester (herstellbar aus 6-Hydroxymethyl-7-(4-methoxycarbonylphenyl)heptansäuremethylester (Synthese vgl. EP-A-0 341 551, S. 31, Bsp. 42) durch Umsetzung mit Bromierungsmitteln wie PBr_3) in DMF zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 60°C erhitzt. Nach 18 Stunden werden erneut 20 mg Natriumhydrid zugegeben und auf 100°C erhitzt. Nach 20 Stunden wird die Mischung abgekühlt, mit Wasser versetzt und mit Essigester gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 1N Salzsäure auf pH 2 gestellt und zweimal mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und in Vakuum eingedampft.
- 15

Ausbeute: 24 mg (59,6 % d. Th.)

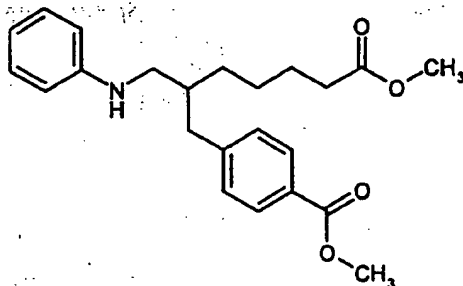
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 7,90 (m, 4H), 7,30 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,70-1,30 (m, 7H).

20

Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
140 (aus 3- Trifluor- methyl- phenol)		86,3	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 12.50 (bs, 2H), 7.90-7.00 (m, 8H), 3.70 (d, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.70-1.30 (m, 7H)
141 (aus 2- Benzyl- oxy- phenol)		89,3	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 11.10 (bs, 2H), 7.90-6.70 (m, 13H), 5.10 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.80-1.30 (m, 13H)
142 (aus 5- Phenyl- pentyl- oxy- phenol)		55,2	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.90-6.70 (m, 13H), 4.10 (m, 2H), 3.80 (d, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.80-1.30 (m, 19H)

143: 7-Anilino-6-(4-methoxycarbonylbenzyl)heptansäuremethylester

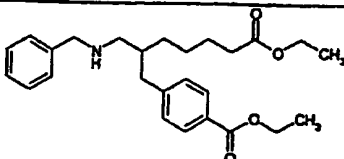
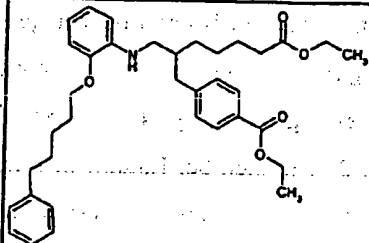
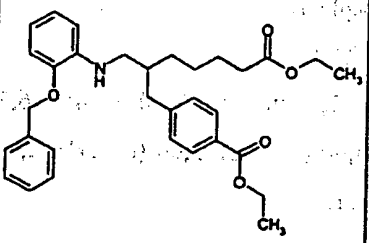


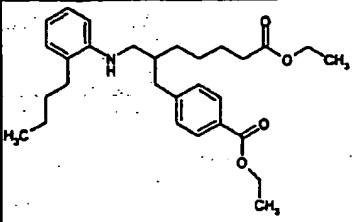
- 5 30,0 mg (0,33 mmol) Anilin werden in Dichlormethan gelöst, 0,02 ml Essigsäure und eine Lösung aus 90,6 mg (0,30 mmol) 6-Formyl-7-(4-methoxycarbonylphenyl)-heptansäureethylester (Synthese vgl. EP-A-0 341 551, S. 32, Bsp. 44) in Dichlormethan wird zugeben. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wird die Lösung auf 0°C abgekühlt und 87,7 mg (0,41 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben. Die
- 10 Reaktionmischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, 0,2 ml Wasser werden zugegeben und über Extrelut filtriert. Die Substanz wurde zur Reinigung an 10 g Kieselgel 60 (Korngröße 0,040-0,063mm) mit Cyclohexan/ Essigester 3:1 bis 1:1 als Eluenten chromatographiert.

Ausbeute: 52 mg (45,9 % d. Th.)

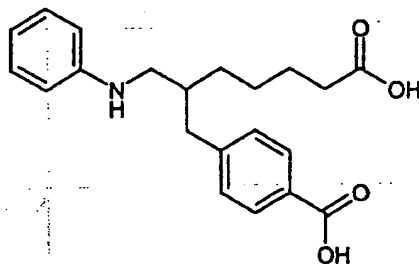
- 15 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,95 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 6,70 (m, 2H), 6,50 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (bs, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,70 (d, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,70-1,30 (m, 6H).

Analog wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
144 (aus Benzylamin)		17,4	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.95 (m, 2H), 7.30 (m, 7H), 4.35 (q, J=6Hz, 2H), 4.10 (q, J=6Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.30 (t, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.70-1.20 (m, 12H)
145 (aus 2-(5-Phenylpentyl-oxy)anilin)		93,4	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.95 (m, 2H), 7.20 (m, 7H), 6.70 (m, 2H), 6.50 (m, 2H), 4.35 (q, J=6Hz, 2H), 4.20 (bs, 1H), 4.10 (q, J=6Hz, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.90-1.40 (m, 18H)
146 (aus 2-Benzyloxy-anilin)		47,7	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.95 (m, 2H), 7.50-7.20 (m, 7H), 6.80-6.50 (m, 4H), 5.00 (s, 2H), 4.35 (q, J=6Hz, 2H), 4.10 (q, J=6Hz, 2H), 3.30 (bs, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 12H)

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
147 (aus 2-Butylanilin)		58,5	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 7.95 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 6.50 (m, 2H), 4.35 (q, J=6Hz, 2H), 4.10 (q, J=6Hz, 2H), 3.70 (bs, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.60-1.30 (m, 16H), 0.90 (t, 3H)

148: 7-Anilino-6-(4-carboxybenzyl)heptansäure



Die Substanz wird analog Beispiel 130 durch Verseifung des Esters aus Bsp. 143 hergestellt.

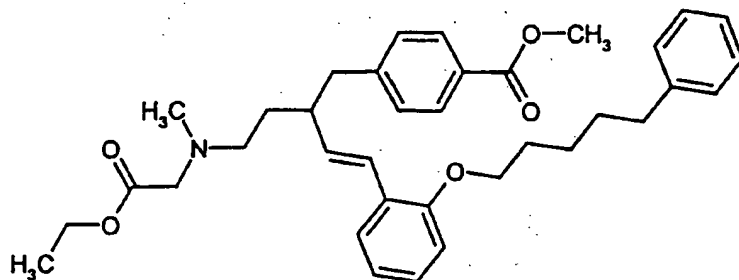
Ausbeute: 30,5 mg (74,8 d. Th.)

10 LC/MS: 356 (M+1), R 3,9 min

Analog wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

Bsp.	Formel	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten
149 (aus 144)		17,4	¹ H-NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO): 7.95 (m, 2H), 7.20 (m, 7H), 3.60 (bs, 1H), 3.20 (m, 4H), 2.70-1.20 (m, 15H)
150 (aus 145)		59,9	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 10.80 (bs, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.10 (m, 5H), 6.70 (m, 2H), 6.50 (m, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.80 (m, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.90-1.40 (m, 12H)
151 (aus 146)		83,3	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 10.60 (bs, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.50- 7.20 (m, 7H), 6.80 (m, 2H), 6.50 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.80 (m, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 6H)
152 (aus 147)		71,4	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): 10.60 (bs, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 6.50 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.80 (m, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.60-1.30 (m, 10H), 0.90 (t, 3H)

153: Methyl 4-((E/Z)-2-{2-[(2-ethoxy-2-oxoethyl)(methyl)amino]ethyl}-4-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}-3-butenyl)benzoat



5

0,532 g (0,89 mmol) Triphenyl{2-[(5-phenylpentyl)oxy]benzyl}phosphoniumbromid
 (herstellbar analog Bsp. IId bis IVd mit 5-Phenylpentylbromid statt Butylbromid)
 werden in 10 ml THF suspendiert und bei -20°C mit 0,671 ml einer 1,6 M n-Butyl-
 lithiumlösung in n-Hexan versetzt. Man rührt 30 Minuten bei -20°C, woraufhin
 10 0,300 g (0,89 mmol) Methyl 4-{4-[(2-ethoxy-2-oxoethyl)(methyl)amino]-2-formyl-
 butyl}benzoat aus Bsp. XI, gelöst in 3 ml THF, zugesetzt werden. Man rührt 1 Stunde
 bei -20°C nach, setzt 20 ml Wasser zu und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die
 vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen,
 über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Solvens wird unter vermindertem Druck
 15 abdestilliert.

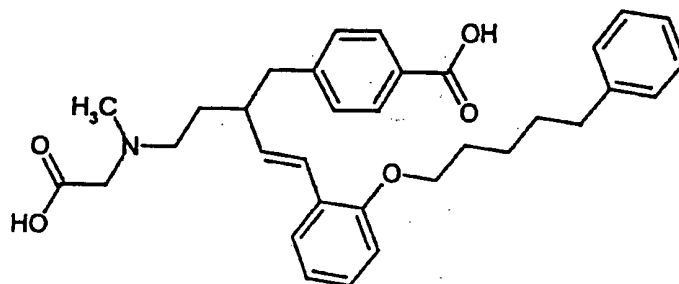
Ausbeute: 192,1 mg (37,1 % der Theorie) E/Z Gemisch (85:15)

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1,15 (t), 1,2-1,7 (m), 2,20 (s), 2,55 (t), 2,70 (m),
 2,85 (m), 3,20 (s), 3,80 (s), 3,90 (m), 4,05 (q), 5,75 (s), 6,05 (dd), 6,35 (d), 6,90
 (dd), 7,1-7,4 (m), 7,85 (d).

20

- 217 -

154: 4-((E/Z)-2-{2-[(Carboxymethyl)(methyl)amino]ethyl}-4-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}-3-butenyl)benzoesäure



5

130 mg (0,230 mmol) Methyl-4-((E/Z)-2-{2-[(2-ethoxy-2-oxoethyl)(methyl)amino]ethyl}-4-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}-3-butenyl)benzoat aus Bsp. 153 werden in 5 ml Methanol bei 0°C mit 1,2 ml 45 %-iger Natronlauge versetzt. Nach Erwärmen auf 22°C wird soviel Methylenchlorid zugesetzt, dass eine klare Lösung entsteht, und 18 Stunden nachgerührt. Die alkalische Lösung wird mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Hieraufhin wird die wässrige Phase zweimal mit 2N HCl auf pH 2-3 gestellt und mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

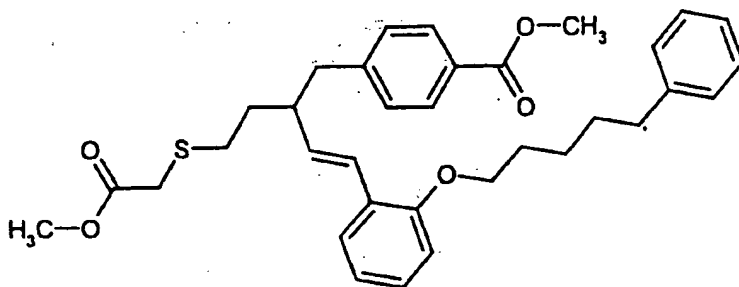
15

Ausbeute: 55,9 mg (45,1 % der Theorie) E/Z Gemisch (85:15)

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1,05(d), 1,40 (m), 1,65 (m), 2,55 (m), 2,80 (m), 3,0 (m), 3,20 (s), 3,85 (m), 3,50 (s), 3,90 (m), 6,03 (dd), 6,45 (d), 6,90 (dd), 7,1-7,4 (m), 7,85 (d).

20

155: 4-((E/Z)-2-{2-[(2-methoxy-2-oxoethyl)sulfanyl]ethyl}-4-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}-3-butenyl)benzoat



5

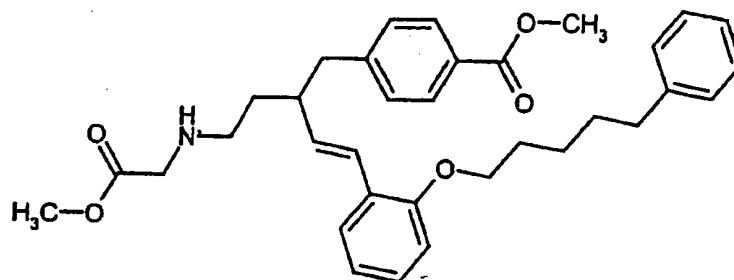
41,078 mg (1,03 mmol) Natriumhydrid (80%ig) werden in 5 ml THF vorgelegt und mit 104,32 mg (0,93 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester versetzt. Nach 10 Minuten werden 500,0 mg (0,930 mmol) Methyl-4-((E/Z)-2-(2-bromoethyl)-4-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}-3-butenyl)benzoat aus Bsp. IX, gelöst in 2 ml THF, zugesetzt und 18 Stunden bei 22°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird vorsichtig mit 20 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Die Reinigung erfolgt an Kieselgel (0,04-0,063 nm) mit Methylenchlorid als Laufmittel.

15

Ausbeute: 300,10 mg (57,3 % der Theorie) E/Z-Gemisch (85:15)

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1,40 (m), 1,65 (m), 7,26 (t), 2,70 (m), 2,85 (m), 3,55 (s), 3,80 (s), 3,9 (m), 6,0 (dd), 6,45 (dd), 6,90 (dd), 7,1-7,4 (m), 7,85 (d).

156: Methyl-4-((E/Z)-2-(2-[(2-methoxy-2-oxoethyl)amino]ethyl)-4-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}-3-butenyl)benzoat



5

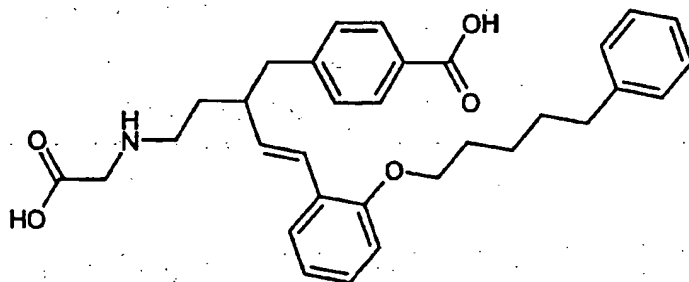
200,0 mg (0,34 mmol) Methyl-4-((E/Z)-2-(2-iodoethyl)-4-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}-3-butenyl)benzoat aus Bsp. X, 43,107 mg (0,34 mmol) Glycinmethylesterhydrochlorid, 4,195 mg (0,03 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 0,50 ml Triethylamin werden in 2,0 ml Ethanol 48 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird an Kieselgel (0,04-0,063 mm) mit Methylenchlorid/Methanol 100:2 chromatographiert.

15

Ausbeute: 48,00 mg (25,7 % der Theorie) E/Z-Gemisch (85:15).
¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1,10 (t), 1,40 (m), 1,65 (m), 2,60 (m), 2,70 (m), 2,85 (m), 3,80 (s), 3,90 (m), 4,05 (q), 6,05 (dd), 6,35 (d), 6,85 (dd), 7,1-7,4 (m), 7,85 (d).

20

157: 4-((E/Z)-2-{2-[(Carboxymethyl)amino]ethyl}-4-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]-phenyl}-3-butenyl)benzoesäure



5

40,40 mg (0,070 mmol) Methyl-4-((E/Z)-2-{2-[(2-methoxy-2-oxoethyl)amino]-ethyl}-4-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}-3-butenyl)benzoat aus Bsp. 156 werden in 1,50 ml Methylenchlorid gelöst, mit 23,30 mg (0,16 mmol) Kaliumtrimethylsilanolat versetzt und 18 Stunden bei 22 °C nachgerührt. Die Lösung wird mit Wasser versetzt, mit 2N HCl auf pH 2 gestellt und mit Methylenchlorid/Methanol 2:1 extrahiert.
10 Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 34,60 mg (86,3 % der Theorie) E/Z-Gemisch (85:15).

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ= 1,10 (t), 1,40 (m), 1,65 (m), 2,60 (m), 2,70 (m),

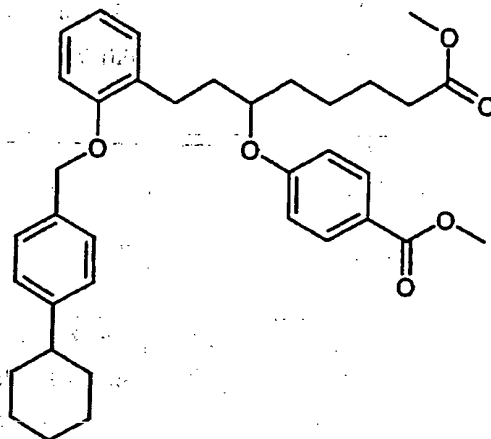
15 2,85 (m), 3,90 (m), 6,05 (dd), 6,35 (d), 6,85 (dd), 7,1-7,4 (m), 7,85 (d).

Analog der Beispiele 153 bis 157 wurden die folgenden Substanzen erhalten:

Bsp.	Formel	¹ H-NMR (d ⁶ -DMSO, 200 MHz)
161 (aus IX und N-Benzyl- glycinethyl- ester)		1.10 (t), 1.40 (m), 1.65 (m), 2.60 (m), 2.70 (m), 2.85 (m), 3.80 (s), 3.90 (m), 4.05 (q), 4.45 (s), 6.05 (dd), 6.35 (d), 6.85 (dd), 7.1-7.4 (m), 7.85 (d).
162 (aus IX und 2-Ethoxy- carbonyl- piperidin)		1.12 (t), 1.3-1.8 (m), 2.60 - 2.90 (m), 2.85 (m), 3.80 (s), 4.00 (m), 4.05 (q), 6.00 (dd), 6.35 (d), 6.85 (dd), 7.1-7.4 (m), 7.85 (d).
163 (aus 161)		1.40 (m), 1.65 (m), 2.6-2.8 (m), 3.75 (s), 3.9 (m), 6.00 (dd), 6.35 (d), 6.85 (dd), 7.1-7.3 (m), 7.83 (d)
164 (aus 155)		1.40 (m), 1.65 (m), 2.6-2.8 (m), 3.53 (s), 3.9 (m), 6.00 (dd), 6.35 (d), 6.85 (dd), 7.1-7.3 (m), 7.83 (d), 12.5 (br.s)
165 (aus IX und 3-Ethoxy- carbonyl- piperidin)		1.12 (t), 1.3-1.8 (m), 2.60 - 2.90 (m), 2.85 (m), 3.80 (s), 4.00 (m), 4.05 (q), 6.00 (dd), 6.35 (d), 6.85 (dd), 7.1-7.4 (m), 7.85 (d).

Bsp.	Formel	¹ H-NMR (d ⁶ -DMSO, 200 MHz)
166 (aus IX und 4-Methoxy- carbonyl- imidazol)		1.4 (m), 1.5-2.0 (m), 2.4 (m), 2.60 - 2.90 (m), 3.70 (s), 3.85 (s), 4.00 (m), 4.30 (m), 6.00 (dd), 6.35 (d), 6.85 (dd), 7.1-7.4 (m), 7.6-7.9 (m).
167 (aus 162)		1.3-1.8 (m), 2.60 - 2.90 (m), 4.00 (m), 6.00 (dd), 6.35 (d), 6.85 (dd), 7.1-7.4 (m), 7.86 (m).
168 (aus IX und L-(-)-prolin- methylester, anschlies- send Hydro- lyse analog Bspl. 154)		1.3-1.8 (m), 2.60 - 2.90 (m), 3.9-4.0 (m), 6.00 (dd), 6.35 (d), 6.85 (dd), 7.1-7.4 (m), 7.85 (d), 12.5 (br.s).
169 (aus 165)		1.3-1.8 (m), 2.0-2.5 (m), 2.60 - 2.90 (m), 3.9-4.0 (m), 6.00 (dd), 6.35 (d), 6.85 (dd), 7.1-7.4 (m), 7.85 (d), 12.5 (br.s).
170 (aus 166)		1.4 (m), 1.5-2.0 (m), 2.4 (m), 2.60 - 2.90 (m), 3.70 (s), 3.85 (s), 4.00 (m), 4.30 (m), 6.00 (dd), 6.35 (d), 6.85 (dd), 7.1-7.4 (m), 7.6-7.9 (m).

Bsp. 171: 6-(4-Methoxycarbonylphenoxy)-8(2-(4-cyclohexylbenzyloxy)phenyl)-octansäuremethylester



5 Die Synthese dieser Verbindung erfolgte analog Bsp. 47 aus der Verbindung aus Bsp. XII und 4-Cyclohexylbenzylchlorid.

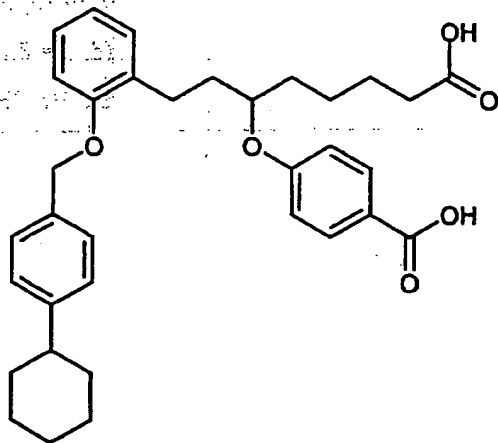
Ausbeute: 81,1 %

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.14 – 2.08 (m, 20H), 2.39 – 2.97 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.29 (quint, J = 5.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 6.68 – 6.97 (m, 4H),
10 7.03 – 7.37 (m, 6H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H).

Analog wurde hergestellt:

Bsp.	Struktur	Ausbeute (%)	¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃)
172 (aus XII und 4-(4-Trifluor- methylphenoxy)- benzylchlorid		73.2	δ = 1.11 – 1.77 (m, 5H), 1.85 – 2.09 (m, 2H), 2.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.61 – 2.91 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.30 (quint, J = 5.7 Hz, 5.02 (s, 2H), 6.76 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.98 – 7.29 (m, 6H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

Bsp. 173: 6-(4-Carboxyphenoxy)-8(2-(4-cyclohexylbenzyloxy)phenyl)-
octansäure



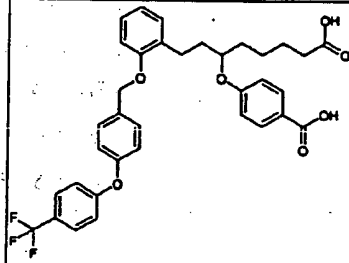
Die Synthese dieser Verbindung erfolgte analog Bsp. 19 aus der Verbindung aus Bsp. 171.

10 Ausbeute: 68,5 %

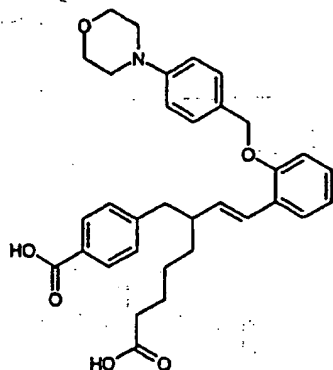
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.18 – 2.08 (m, 20H), 2.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.44 – 2.57 (m, 1H), 2.64 – 2.76 (m, 1H), 2.76 – 2.88 (m, 1H), 4.33 (quint, J = 5.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 – 6.94 (m, 2H), 7.05 – 7.34 (m, 6H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

5

Analog wurde hergestellt:

Bsp.	Struktur	Ausbeute (%)	^1H NMR (200 MHz, CDCl_3)
174 (aus 172)		75,5	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.17 – 2.10 (m, 10H), 2.31 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.68 – 2.89 (m, 2H), 4.33 (quint, J = 5.6 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 – 6.94 (m, 2H), 6.99 – 7.21 (m, 6H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

175: 4-[(3E)-2-(5-Ethoxy-5-oxopentyl)-4-(2-[[4-(4-morpholinyl)-benzyl]oxy]phenyl)-3-butenyl]benzoesäureethylester



5

57,0 mg (0,10 mmol) der Verbindung 18a werden in 2 ml Toluol vorgelegt und nacheinander mit 11 mg (0,12 mmol) Morpholin, 23 mg (0,24 mmol) Natrium-*tert*-butylat und 3 mg (0,01 mmol) Tri-*tert*-butylphosphin versetzt. Nach Zugabe von 5,0 mg Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) wird unter Argon 18 Stunden bei 100°C erhitzt. Die Reaktionslösung wird abgekühlt, Toluol und Wasser wird zugegeben und die Mischung wird über Extrelut filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat=4:1 als Laufmittel chromatographiert. Der erhaltene Diester wird analog Bsp. 109 verseift.

10

15

Ausbeute: 16 mg (28 %)

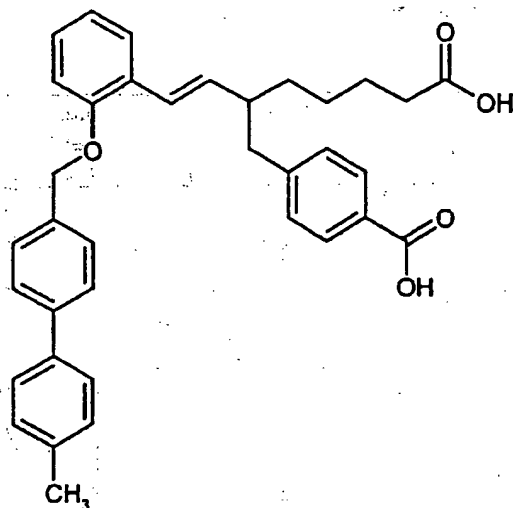
MS: 544 (M+1)

Analog wurden hergestellt:

Bsp.	Struktur	Aus- beute (%)	¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃)
176 (aus 18a und 4-Phenyl- piperazin)			619 (M+1)
177 (aus 18a und 4-Benzyl- piperazin)			633 (M+1)

- 5 178: 4-((3E)-2-(4-carboxybutyl)-4-{2-[(4'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)methoxy]-phenyl}-3-butenyl)benzoesäure

- 228 -



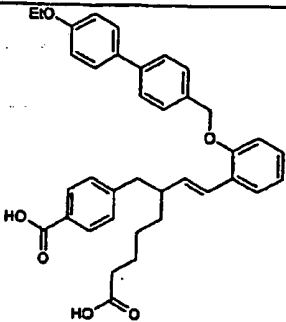
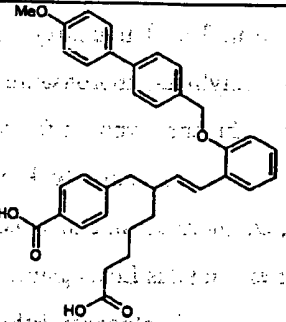
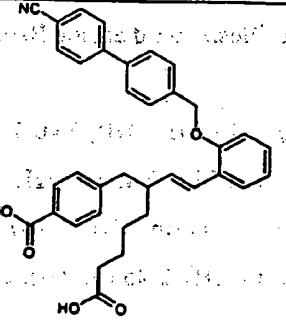
100,0 mg (0,17 mmol) 18a werden in 3 ml Dimethoxyethan vorgelegt und nacheinander mit 28 mg (0,2 mmol) 4-Methylphenylboronsäure und 0,2 ml 2M Natriumcarbonatlösung versetzt. Nach Zugabe von 5,0 mg Dichlorobis(triphenylphosphin)palladium(II) wird 18 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Reaktionslösung wird abgekühlt, Dichlormethan und Wasser wird zugegeben und die Mischung wird über Extrelut filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat=10:1 als Laufmittel chromatographiert. Der erhaltene Diester wird analog Bsp. 19 verseift.

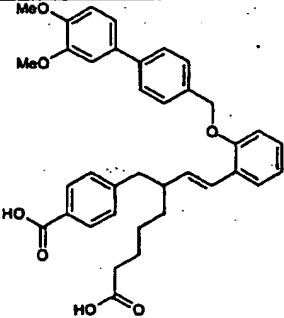
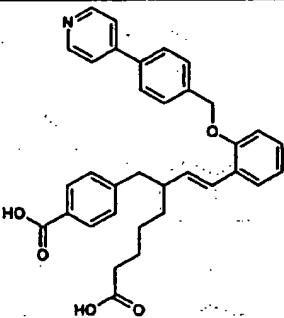
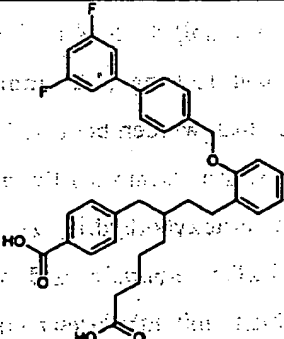
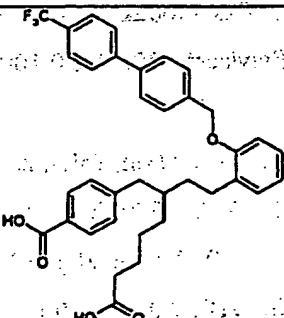
Ausbeute: 80 mg (86 %)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃COCD₃): 7.95 (m, 4H), 7.40-7.10 (m, 16H), 6.52 (m, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25-1.10 (m)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃COCD₃): 7.95 (m, 4H), 7.40-7.10 (m, 16H), 6.52 (m, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25-1.10 (m)

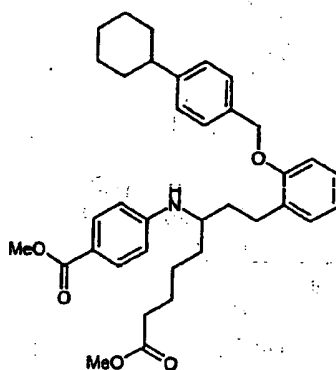
Analog werden hergestellt:

Bsp.	Struktur	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten (¹ H-NMR bzw. LC/MS)
179 (aus 18a und 4-Ethoxyphenylboronsäure)			¹ H-NMR (200 MHz, CD ₃ COCD ₃): 7.95 (m, 4H), 7.40-7.10 (m, 16H), 6.52 (m, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.00 q, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.25-1.10 (m)
180 (aus 18a und 4-Methoxyphenylboronsäure)			582 (M+NH ₄)
181 (aus 18a und 4-Cyanophenylboronsäure)			577 (M+NH ₄)

Bsp.	Struktur	Aus- beute (%)	Spektroskopische Daten (¹ H-NMR bzw. LC/MS)
182 (aus 18a und 3,4-Dimethoxyphenylboronsäure)			612 (M+NH ₄)
183 (aus 18a und 4-Pyridylboronsäure)			¹ H-NMR (200 MHz, CD ₃ COCD ₃): 7.95 (m, 2H), 7.40-7.10 (m, 14H), 6.52 (d, 1H), 6.05 (dd, 1H), 5.00 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.25-1.10 (m)
184 (aus 70a und 3,5-Difluorphenylboronsäure)			573 (M+1), R _t = 5.2 min ¹⁾
185 (aus 70a und 4-Trifluormethylphenylboronsäure)			¹ H-NMR (200 MHz, MeOD): 7.95-7.10 (m, 16H), 4.90 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.25-1.10 (m)

1) LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*50 mm; Eluent: Acetonitril/H₂O (0,1% Ameisensäure); Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 210 nm

5 186: 4-([1-(2-{2-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}ethyl)-6-methoxy-6-oxohexyl]amino)benzoesäuremethylester



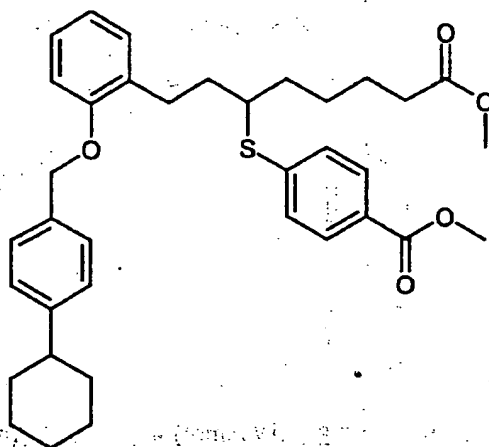
10 Zu einer Lösung von 500 mg (1,15 mmol) 8-{2-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}-6-oxooctansäuremethylester XIV und 190 mg (1,26 mmol) 4-Aminobenzoessäuremethylester in 12,5 ml 1,2-Dichlorethan wurden bei 0°C 217 mg (1,15 mmol) TiCl₄ (1 M in CH₂Cl₂) zugegeben. Man rührte 20 min bei Raumtemperatur und gab dann 383 mg (1,72 mmol) Natriumtriäcetoxyborhydrid zu. Man kontrollierte den Reaktionsverlauf per Dünnschichtchromatografie und versetzte nach beendeter

15 Reaktion mit Wasser. Man extrahierte mit Ethylacetat und trocknete die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Gradient Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 bis 0:100).

Ausbeute: 320 mg (48,7 %)

20 ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.07 – 2.00 (m, 16H), 2.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41 – 2.68 (m, 2H), 2.72 – 2.91 (m, 1H), 3.10 – 3.28 (m, 1H), 3.32 – 3.51 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.73 – 3.93 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 6.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 – 6.97 (m, 2H), 7.05 – 7.39 (m, 5H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

187: 4-{{1-(2-(2-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl)ethyl)-6-methoxy-6-oxohexyl}sulfanyl}benzoesäuremethylester



5

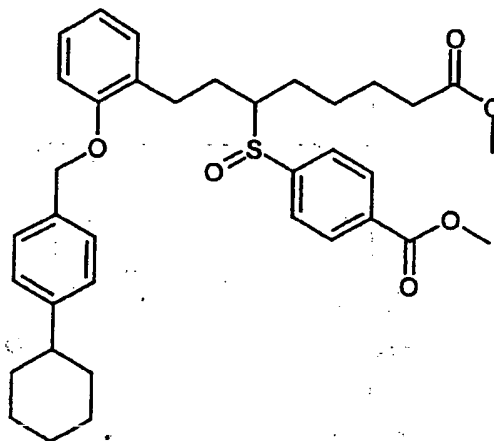
Eine Suspension von 0,30 g (0,60 mmol) 6-Bromo-8-(2-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl)-octano-säuremethylester XVII, 0,15 g (0,90 mmol) 4-Sulfanylbenzoesäuremethylester und 0,17 g (1,20 mmol) Kaliumcarbonat in 15 ml DMF wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit 1 N NaOH versetzt. Man extrahierte mit Diethylether, trocknete die vereinten organischen Phasen über NaSO₄ und entfernte das Lösungsmittel. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 15:1).

Ausbeute: 0,17 g (50,5 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 – 1.98 (m, 22H), 2.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42 – 2.56 (m, 1H), 2.72 – 2.92 (m, 2H), 3.23 (quint, J = 3.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.82 – 6.94 (m, 2H), 7.06 – 7.35 (m, 4H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

15

188: 4-[[1-(2-{2-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}ethyl)-6-methoxy-6-oxohexyl]-sulfinyl]-benzoesäuremethylester



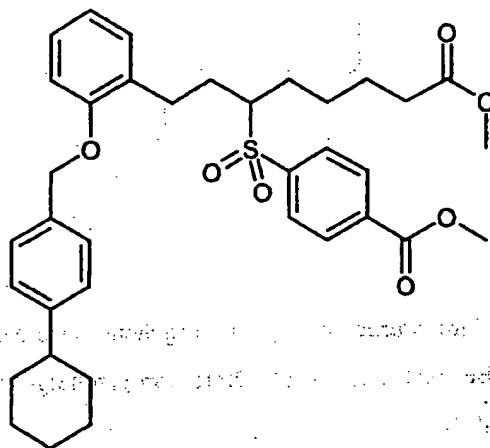
5 Zu einer Lösung von 113 mg (0,19 mmol) 4-[[1-(2-{2-[(4-Cyclohexylbenzyl)-oxy]-phenyl)-ethyl)-6-methoxy-6-oxohexyl]sulfonyl]benzoesäuremethylester 187 in 25 ml CH₂Cl₂ wurden bei 0°C 47 mg (0,19 mmol) Metachlorperbenzoesäure zugegeben. Man rührte 30 min bei 0°C, entfernte danach das Kühlbad und rührte weitere 16 h bei Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktion wurde sukzessiv mit ge-
 10 sättigter Na₂SO₃-Lösung, gesättigter Na₂CO₃-Lösung, gesättigter NaCl-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

Ausbeute: 62 mg (53,4 %).

15 Diastereomerengemisch dr = 55 : 45

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.17 – 1.62 (m, 10H), 1.70 – 1.93 (m, 7H), 2.09 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.44 – 2.61 (m, 3H), 2.77 – 2.94 (m, 1H), 3.61 (s, 3H, Dia-1), 3.66 (s, 3H, Dia-2), 3.94 (s, 3H), 4.87 (d, J = 16.1 Hz, 1H, Dia-2), 4.90 (d, J = 16.3 Hz, 1H, Dia-1), 5.01 (s, 2H, Dia-2), 6.77 – 6.95 (m, 2H), 7.08 – 7.34 (m, 6H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Dia-2), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Dia-1), 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Dia-2), 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Dia-1).

189: 4-[[1-(2-{2-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}ethyl)-6-methoxy-6-oxohexyl]-sulfonyl]benzoesäuremethylester

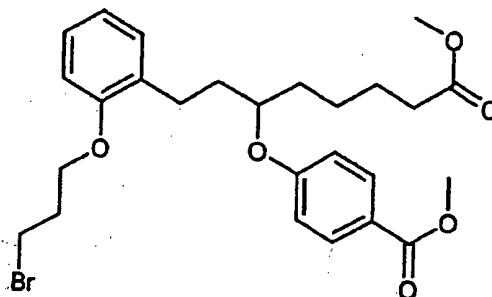


5 Zu einer Lösung von 113 mg (0,19 mmol) 4-[[1-(2-{2-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-phenyl}-ethyl)-6-methoxy-6-oxohexyl]sulfonyl]benzoesäuremethylester in 25 ml CH_2Cl_2 wurden bei 0°C 149 mg (0,86 mmol) Metachlorperbenzoesäure zugegeben. Man rührte 16 h bei Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktion wurde sukzessiv mit gesättigter Na_2SO_3 -Lösung, gesättigter Na_2CO_3 -Lösung, gesättigter NaCl -Lösung
10 und Wasser gewaschen. Die organische Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

Ausbeute: 110 mg (92,3 %).

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.17 – 1.66 (m, 10H), 1.71 – 1.93 (m, 7H), 2.02 – 2.12 (m, 1H), 2.15 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.46 – 2.56 (m, 1H), 2.58 – 2.69 (m, 1H), 2.70 – 2.81 (m, 1H), 2.90 – 2.99 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.91 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 6.81 – 6.89 (m, 2H), 6.99 – 7.05 (m, 1H), 7.12 – 7.31 (m, 5H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H).

190: 8-(2-(3-Brompropoxy)-phenyl)-6-(4-(methoxycarbonylphenoxy)-octansäure-methylester

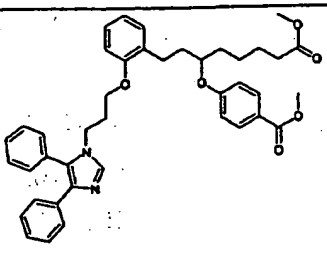
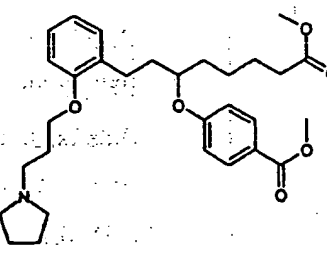


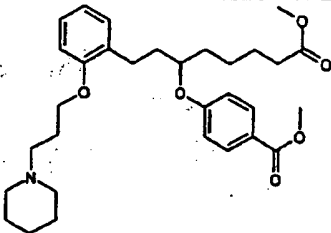
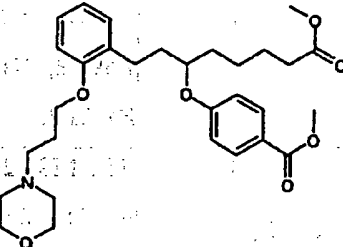
- 5 Diese Verbindung wurde analog zur Vorgehensweise bei Beispiel II) aus der Verbindung aus Beispiel XII) und 1,3-Dibrompropan hergestellt.

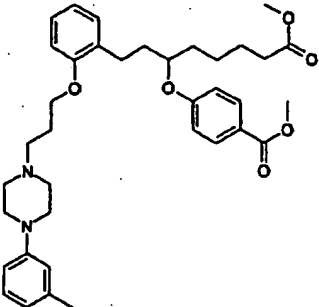
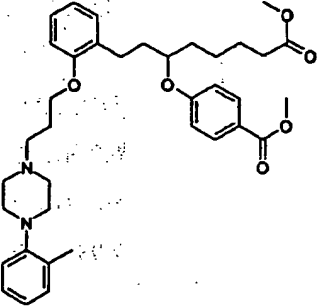
Ausbeute: 68,9 %

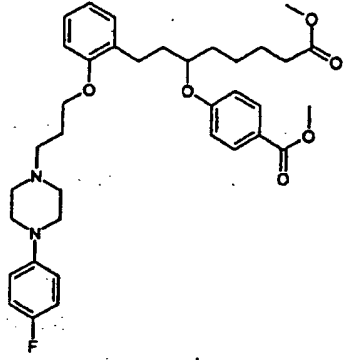
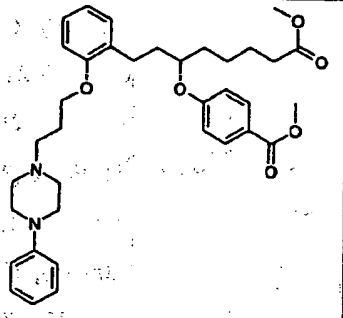
- ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 – 1.80 (m, 6H), 1.84 – 2.01 (m, 2H), 2.13 – 2.36 (m, 4H), 2.55 – 2.84 (m, 2H), 3.54 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.05 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.32 (quint, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.74 – 6.91 (m, 4H), 7.00 – 7.22 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H).

Die folgenden Beispiele wurden aus Bsp. 190 und den entsprechenden Aminen analog zur Vorgehensweise bei Beispiel 97 hergestellt:

Bsp.	Struktur	Ausbeute (%)	¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃)
191 (aus 4,5-Di-phenyl-imidazol)		21.2	¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 1.18 – 1.77 (m, 6H), 1.80 – 2.01 (m, 4H), 2.28 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.53 – 2.66 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.77 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.95 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 4.26 (quint, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 6.63 – 7.50 (m, 16H), 7.59 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H).
192 (aus Pyrolidin)		84.5	¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 1.31 – 2.05 (m, 13H), 2.29 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.41 – 2.77 (m, 8H), 3.64 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 4.30 (quint, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.76 – 6.89 (m, 2H), 7.00 – 7.08 (m, 1H), 7.10 – 7.21 (m, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H).

Bsp.	Struktur	Ausbeute (%)	¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃)
193 (aus Piperidin)		92.9	¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 1.32 – 1.80 (m, 12H), 1.83 – 2.08 (m, 4H), 2.20 – 2.51 (m, 8H), 2.58 – 2.82 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.96 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.30 (quint, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.74 – 6.89 (m, 2H), 7.02 – 7.08 (m, 1H), 7.09 – 7.21 (m, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz).
194 (aus Morpholin)		86.9	¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 1.20 – 1.79 (m, 6H), 1.83 – 2.07 (m, 4H), 2.29 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 2.36 – 2.54 (m, 2H), 2.62 – 2.78 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.70 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.97 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 4.30 (quint, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 6.73 – 6.91 (m, 4H), 7.01 – 7.09 (m, 1H), 7.10 – 7.22 (m, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H).

Bsp.	Struktur	Ausbeute (%)	¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃)
195 (aus (3-Methylphenyl)-piperazin)		81.1	¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 1.34 – 1.79 (m, 6H), 1.85 – 2.06 (m, 4H), 2.30 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.50 – 2.62 (m, 6H), 2.64 – 2.81 (m, 2H), 3.12 – 3.24 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.99 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.30 (quint, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 6.63 – 6.91 (m, 7H), 6.99 – 7.22 (m, 3H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H).
196 (aus (2-Methylphenyl)-piperazin)		98.2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.16 – 1.79 (m, 7H), 1.85 – 2.06 (m, 6H), 2.29 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.30 (s, 3H), 2.48 – 2.80 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.95 – 4.04 (m, 2H), 4.31 (quint, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 6.80 – 6.88 (m, 2H), 6.93 – 7.08 (m, 3H), 7.12 – 7.20 (m, 3H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H).

Bsp.	Struktur	Ausbeute (%)	¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃)
197 (aus (4-Fluor-phenyl)-piperazin)		69.8	¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 1.23 – 2.05 (m, 10H), 2.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 – 2.79 (m, 8H), 3.03 – 3.16 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.99 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.30 (quint, J = 5.7 Hz, 1H), 6.71 – 7.22 (m, 10H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H).
198 (aus Phenyl-piperazin)		77.1	¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 1.23 – 1.80 (m, 6H), 1.84 – 2.09 (m, 4H), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.46 – 2.79 (m, 8H), 3.10 – 3.26 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.99 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.30 (quint, J = 5.7 Hz, 1H), 6.72 – 7.33 (m, 11H), 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

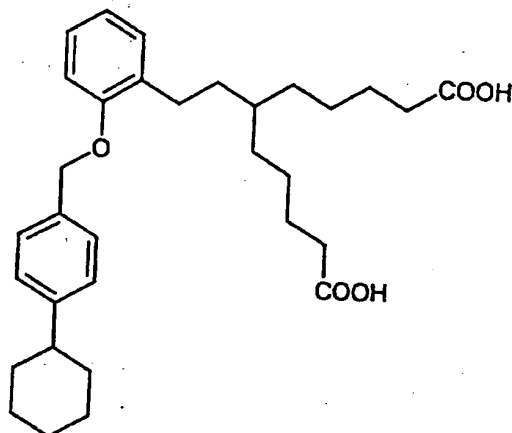
Die entsprechenden Carbonsäurederivate sind aus den Verbindungen 186 bis 198 analog der bei Bsp. 109 beschriebenen Vorgehensweise erhältlich:

Bsp.	Struktur	Ausbeute (%)	¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃)
199 (aus 189)		96.3	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.04 – 2.05 (m, 18H), 2.16 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.21 – 2.39 (m, 2H), 2.45 – 2.58 (m, 1H), 2.67 – 2.88 (m, 2H), 2.88 – 2.98 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 6.85 – 6.93 (m, 2H), 7.08 – 7.36 (m, 6H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H).
200 (aus 188)		99.6	dr = 57 : 43 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.09 – 1.51 (m, 12H), 1.53 – 1.82 (m, 6H), 1.91 – 2.02 (m, 2H), 2.09 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30 – 2.44 (m, 2H), 2.52 – 2.61 (m, 1H), 2.65 – 2.79 (m, 1H), 4.95 (s, 2H, dia-1), 5.03 (s, 2H, dia-2), 6.73 – 7.47 (m, 10 H), 7.88 – 7.98 (m, 2H).
201 (aus 187)		90.7	LC/MS: R _t = 5.50 min, 561 (M+H)
202 (aus 192)		57.70	LC/MS: R _t = 2.86 min, 484 (M+H)

Bsp.	Struktur	Ausbeute (%)	¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃)
203 (aus 193)		23.6	LC/MS: R _f = 2.88 min, 497 (M+H)
204 (aus 194)		99.5	LC/MS: R _f = 2.84 min, 500 (M+H)
205 (aus 195)		64.5	LC/MS: R _f = 3.17 min, 589 (M+H)
206 (aus 196)		37.7	LC/MS: R _f = 3.18 min, 589 (M+H)
207 (aus 197)		80.9	LC/MS: R _f = 3.10 min, 593 (M+H)

Bsp.	Struktur	Aus- beute (%)	¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃)
208 (aus 198)		48.1	LC/MS: R _f = 3.07 min, 575 (M+H)
209 (aus 190)		47.8	LC/MS: R _f = 4.45 min, 491 (M+)
210 (aus 191)		75.4	LC/MS: R _f = 3.46 min, 633 (M+H)
211 (aus 190 und 1H-Imida- zolo[3,4-b]- pyridin analog Bsp. 97 und anschließend analog Bsp. 109)		24.1	LC/MS: R _f = 2.88 min, 532 (M+H)
212 (aus 186)		58.5	LC/MS: R _f = 5.72 min, 544 (M+H)

213: 8-(2-(4-Cyclohexyl)benzyloxy)-phenyl-6-(4-carboxybutyl)-octansäure



Diese Verbindung wurde analog zur Vorgehensweise bei Beispiel 47 aus dem Phenol
aus Bsp. XVIII, 4-Cyclohexylbenzylchlorid und Kaliumcarbonat hergestellt.

Ausbeute: 71,3 %

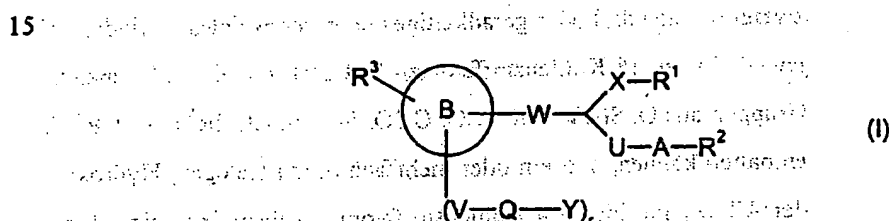
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.11 – 1.54 (m, 22H), 1.63 – 1.84 (m, 5H), 2.14
(t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.37 – 2.61 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.79 – 6.92 (m, 1H), 6.97 –
7.05 (m, 1H), 7.07 – 7.17 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H),
11.91 (bs, 2H).

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen, welche auch in der Lage sind, die lösliche Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Angina pectoris, Ischämien und Herzinsuffizienz.

2. Verwendung von Verbindungen, welche auch in der Lage sind, die lösliche Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Arteriosklerose, Hypertonie, thromboembolischen Erkrankungen, venösen Erkrankungen und fibrotischen Erkrankungen wie insbesondere Leberfibrose.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



20 worin B Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

25 0 oder 1 bedeutet,

25 V-Q-Y fehlt, O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder S(O)_n bedeutet,

worin

5 R^4 unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R^4 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen
10 substituiert sein kann,

0 0, 1 oder 2 bedeutet,

15 Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, OCO, S-CO-, CONR⁵ oder NR⁵SO₂ enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,
20 wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtegliedrigen Rings miteinander verbunden sein können, oder CONR⁵ bedeutet,

25 worin

R^5 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
30

P 0, 1 oder 2 bedeutet,

Y Wasserstoff, NR^6R^7 , Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder
5 geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl,
10 geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, COR^8 , CN, SR^8 , NO_2 , $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,
15 $\text{NR}^9\text{COR}^{12}$, $\text{NR}^9\text{CONR}^9\text{R}^{12}$ oder $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ substituiert sein können,

20 R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyloxyalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen,
25 das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, bedeutet,

30 R^8 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes

Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 R^9 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10 R^{10} , R^{11} , R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{15} bedeuten,

20 wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^9$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

25 oder zwei Substituenten aus R^{10} und R^{11} oder R^{13} und R^{14} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

30 worin

R^{15} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

5

R¹² Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

10

15

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

20

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁹, CONR⁹, SO₂NR⁹, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkylalkoxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder ge-

25

30

radkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl oder Aralkyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR^8 , CN , NO_2 , $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ oder $\text{NR}^{16}\text{COR}^{19}$ substituiert sein können,

5

worin

10

R^{16} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

$\text{R}^{17}, \text{R}^{18}$ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{20} bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN , NO_2 , NH_2 , NHCOR^9 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20

worin

25

R^{20} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN , NO_2 , NH_2 , NHCOR^9 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder

Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und

5

R^{19}

10

15

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

20

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O aneliert sein können,

25

R^3

Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, OH, CN, NO₂ oder NR²¹R²² bedeutet,

30

worin

R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5

W geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, die eine Gruppe aus O, S(O)_q, NR²³, CO oder CONR²³ enthalten können, oder O oder S bedeutet,

10

worin

q 0, 1 oder 2 bedeutet,

15

R²³ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

U geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, NH, S, SO oder SO₂ bedeutet,

25

A fehlt, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

30

welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Halogenalkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR²⁴R²⁵ substituiert sein können,

worin

5 R^{24} und R^{25} jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carbonylalkyl oder Sulfonylalkyl bedeuten,

10 R^2 CN, Tetrazolyl, $COOR^{26}$ oder $CONR^{27}R^{28}$ bedeutet,

worin

15 R^{26} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet;

20 R^{27} und R^{28} jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{29} bedeuten,

25 oder R^{27} und R^{28} zusammen ein fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, der N oder O enthalten kann,

worin

30 R^{29} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl

mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

5
10 X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, das eine Gruppe aus O, S(O)_n, NR³⁰, CO oder CONR³¹, oder einen drei- bis achtegliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus mit gegebenenfalls einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O)_n,
15 NR³² und/oder O sowie gegebenenfalls einem oder mehreren Substituenten enthalten kann,

worin

20 r 0, 1 oder 2 bedeutet,

R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder
25 verzweigtes Arylalkyl mit 7 bis 15 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R³¹ Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoff-
30 atomen, CN, NO₂ oder NR³³R³⁴ bedeutet,

worin

5 R^{33} und R^{34} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10 R^{32} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 R^1 CN, Tetrazolyl, COOR^{35} oder $\text{CONR}^{36}\text{R}^{37}$ bedeutet,

20 R^{35} worin

R^{35} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet;

25 R^{36} und R^{37} jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{38} bedeuten,

30 worin

R^{38} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl

mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

mit der Maßgabe, dass Y nicht Phenyl oder ausschließlich mit einem oder
 10 zwei Resten aus der Gruppe, bestehend aus geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Halogen, CF₃, OCF₃ oder CN, substituiertes Phenyl sein kann, wenn gleichzeitig B Phenyl ist, V fehlt oder O bedeutet, Q geradkettiges Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet und gegebenenfalls über ein Sauerstoffatom mit Y verknüpft ist, W eine Alkylengruppe oder eine
 15 Alkendiylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, U eine Alkylengruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, S, SO oder SO₂ ist, A Phenyl ist und X geradkettiges Alkyl mit 1 bis 11 Kohlenstoffatomen ist und gegebenenfalls direkt über O, S, SO oder SO₂ an das die Gruppen W und U tragende
 20 Kohlenstoffatom gebunden ist;

sowie deren Stereoisomere und Salze.

4. Verbindungen nach Anspruch 3,
 25 worin

B Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30 und die anderen Substituenten wie in Anspruch 3 definiert sind.

5. Verbindungen nach Anspruch 3,

worin

- 5 B einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

und die anderen Substituenten wie in Anspruch 3 definiert sind.

10 6. Verbindungen nach Anspruch 4,

worin

- 15 r 0 oder 1 bedeutet,
- V fehlt, O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder S(O)₀ bedeutet,

worin

- 20 R⁴ unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 25 wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

- 30 o 0, 1 oder 2 bedeutet,

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, OCO, S-CO-, CONR⁵ oder NR⁵SO₂ enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtegliedrigen Rings miteinander verbunden sein können, oder CONR⁵ bedeutet,

worin

R⁵ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

P 0, 1 oder 2 bedeutet,

Y Wasserstoff, NR⁶R⁷, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Koh-

lenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, COR^8 , CN , SR^8 , NO_2 , $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^9\text{COR}^{12}$, $\text{NR}^9\text{CONR}^9\text{R}^{12}$ oder $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ substituiert sein können,

5 worin

R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyloxyalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, bedeutet,

20 R^8 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^9 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25 R^{10} , R^{11} , R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18

Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{15} bedeuten,

5 wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , NHCOR^9 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

10 oder zwei Substituenten aus R^{10} und R^{11} oder R^{13} und R^{14} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

worin

15 R^{15} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

25 R^{12} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin
30 durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , NHCOR^9 , Alkyl,

Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁹, CONR⁹, SO₂NR⁹, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, Halogen, SR⁸, CN, NO₂, NR¹⁷R¹⁸, CONR¹⁷R¹⁸ oder NR¹⁶COR¹⁹ substituiert sein können,

worin

R¹⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁷, R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6

bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{20} bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , NHCOR^9 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

worin

10 R^{20} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , NHCOR^9 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20 und

R^{19} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, 30 Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , NHCOR^9 , Alkyl, Alkoxy,

- Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;
- und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,
- 5 R^1 Wasserstoff, OH, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 10 W geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine Gruppe aus O oder NR^{23} enthalten können,
- 15 U geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, NH, S, SO oder SO_2 bedeutet,
- 20 R^{23} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 25 A fehlt, Phenyl oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,
- 30

welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

5

R^2 COOR²⁶ oder CN bedeutet,

worin

10

R^{26} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet;

X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine Gruppe aus O, S(O)_n, NR³⁰, oder einen drei- bis sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls einen oder mehrere geradkettigen oder verzweigten Alkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen aufweisenden Carbocyclus mit gegebenenfalls einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O)_n, NR³² und/oder O enthalten können,

15

worin

r 0, 1 oder 2 bedeutet,

20

R^{30} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Arylalkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

R^{32} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

30

R¹ CN oder COOR³⁵ bedeutet,

worin

5

R³⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl
mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet;

10

mit der Maßgabe, dass Y nicht Phenyl oder ausschließlich mit einem oder
zwei Resten aus der Gruppe, bestehend aus geradkettigem oder verzweigtem
Alkyl oder geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy mit jeweils bis zu 8
Kohlenstoffatomen, Halogen, CF₃, OCF₃ oder CN, substituiertes Phenyl sein
kann, wenn gleichzeitig B Phenyl ist, V fehlt oder O bedeutet, Q geradketti-
ges Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und gegebenenfalls über
ein Sauerstoffatom mit Y verknüpft ist, W eine Alkylengruppe oder eine Al-
kendiylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, U eine Alkyleng-
ruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, S, SO oder SO₂ ist, A Phenyl ist
und X geradkettiges Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und gegeb-
enenfalls direkt über O, S, SO oder SO₂ an das die Gruppen W und U tragende
Kohlenstoffatom gebunden ist;

20

7. Verbindungen nach Anspruch 4,

worin

25

B Phenyl oder Naphthyl bedeutet

r 0 oder 1 bedeutet,

30

V fehlt oder O, NR⁴ oder S(O)_n bedeutet

worin

R^4 Wasserstoff bedeutet,

5 n 0 bedeutet,

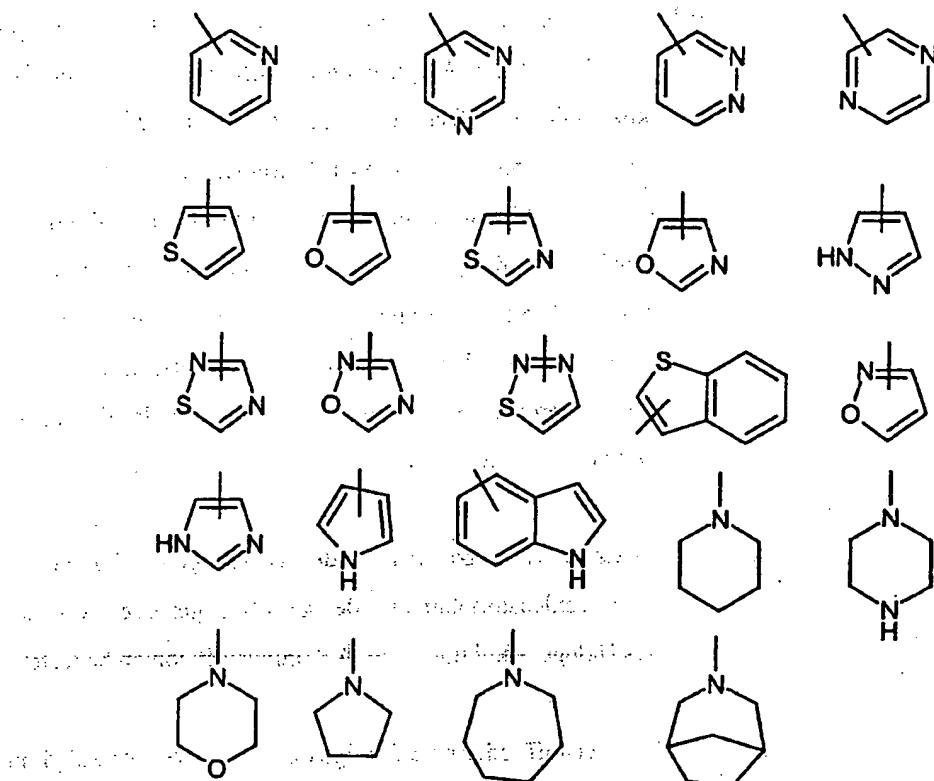
10 Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR^5 , $CONR^5$, S-CO- oder OCO enthalten können, und ein- oder zweifach durch Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, oder $CONR^5$ bedeutet,

worin

15 R^5 Wasserstoff bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

20 Y Wasserstoff, NR^6R^7 , Phenyl, Naphthyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



bedeutet,

5

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, COR⁸, SR⁸, NR¹⁰R¹¹, NR⁹COR¹² oder CONR¹³R¹⁴ substituiert sein können,

world

15

5 R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkylalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, bedeutet,

10 R^8 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 R^9 Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 R^{10} , R^{11} , R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

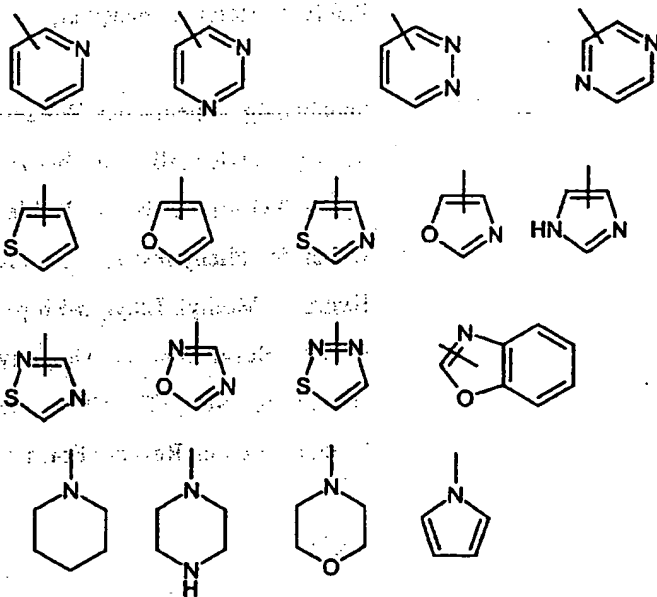
25 wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamin, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann,

30 oder zwei Substituenten aus R^{10} und R^{11} oder R^{13} und R^{14} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,

R^{12} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,

5 wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl, Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamin, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann;

10 und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können;

15

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO_2 , $CONR^9$, SO_2NR^9 , geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl-
oxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thi-

20

oalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, NR¹⁷R¹⁸ oder NR¹⁶COR¹⁹ substituiert sein können,

worin

10 R¹⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 R¹⁷, R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann, oder einen Rest der Formel SO₂R²⁰ bedeuten,

worin

25 R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

und

30 R¹⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder ver-

- 5 zweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl, Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyl-amino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;
- 10 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoff-
- 15 atomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,
- 20 R³ Wasserstoff, OH, F, Cl, Br, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 25 W CH₂CH₂, CH=CH, CH₂O, OCH₂, CH₂OCH₂, CH₂NH, NHCH₂ oder CH₂NHCH₂ bedeutet,
- 30 U geradkettiges Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, NH, S, SO oder SO₂ bedeutet,
- A fehlt oder Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-

Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF_3 , Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

5 R^2 COOR^{26} oder CN bedeutet,

worin

10 R^{26} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet;

10

X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das eine Gruppe aus O, S(O)_n , NR^{30} , oder einen drei- bis sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls einen oder mehrere geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweisenden Carbocyclus mit gegebenenfalls einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O)_n , NR^{32} und/oder O enthalten kann,

15

worin

20

r 0, 1 oder 2 bedeutet,

25 R^{30} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet,

25

R^{32} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

30

R^1 CN oder COOR^{35} bedeutet,

worin

R^{35} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet;

5

10

15

mit der Maßgabe, dass Y nicht Phenyl oder ausschließlich mit einem oder zwei Resten aus der Gruppe, bestehend aus geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Halogen, CF_3 , oder OCF_3 , substituiertes Phenyl sein kann, wenn gleichzeitig V fehlt oder O bedeutet, Q geradkettiges Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet und gegebenenfalls über ein Sauerstoffatom mit Y verknüpft ist, W eine Ethylengruppe oder eine Ethandiylgruppe ist, U eine Alkylengruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, S, SO oder SO_2 ist, A Phenyl ist und X geradkettiges Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist und gegebenenfalls direkt über O, S, SO oder SO_2 an das die Gruppen W und U tragende Kohlenstoffatom gebunden ist;

8. Verbindungen nach Anspruch 4,

20

worin

B Phenyl oder Naphthyl bedeutet

r 0 oder 1 bedeutet,

25

V fehlt oder O, NR^4 oder $S(O)_n$ bedeutet

worin

30

R^4 Wasserstoff bedeutet,

n 0 bedeutet,

5 Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CONR⁵, S-CO- oder OCO enthalten können, und ein- oder zweifach durch Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, oder CONR⁵ bedeutet,

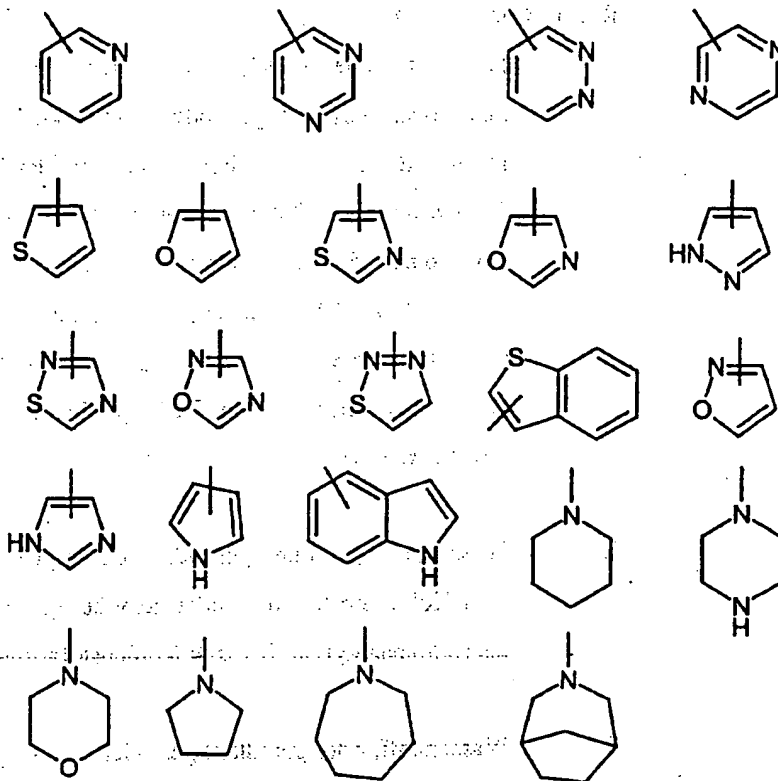
10 worin

R⁵ Wasserstoff bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

15

Y Wasserstoff, NR⁶R⁷, Phenyl, Naphthyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



bedeutet,

5

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, COR⁸, SR⁸, NR¹⁰R¹¹, NR⁹COR¹² oder CONR¹³R¹⁴ substituiert sein können,

10

worin

15

5 R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyloxyalkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, bedeutet,

10 R^8 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 R^9 Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

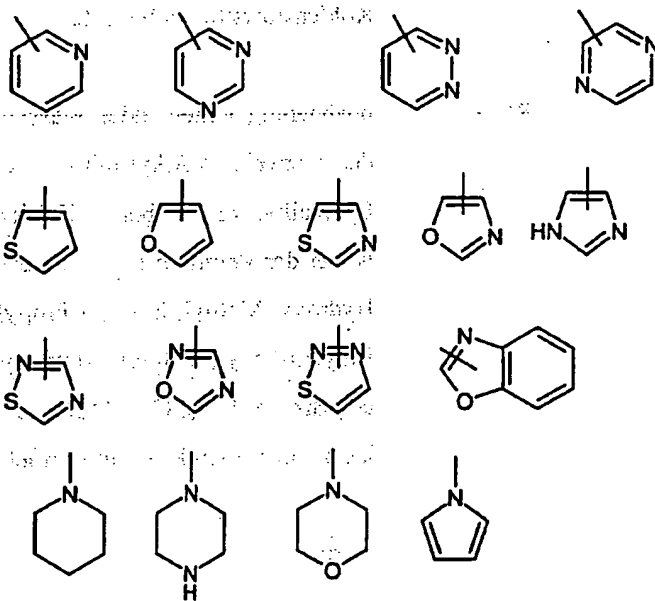
20 R^{10} , R^{11} , R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

25 wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyl-amino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann,

30 oder zwei Substituenten aus R^{10} und R^{11} oder R^{13} und R^{14} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,

- R^{12} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,
- 5 wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamin, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann;

- 10 und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



- substituiert sein können,
- 15

- welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO_2 , $CONR^9$, SO_2NR^9 , geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl-oxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thi-
- 20

oalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, NR¹⁷R¹⁸ oder NR¹⁶COR¹⁹ substituiert sein können,

worin

R¹⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁷, R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl, Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyl-amino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann, oder einen Rest der Formel SO₂R²⁰ bedeuten,

worin

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

und

R¹⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder ver-

zweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl, Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

R³ Wasserstoff, OH, F, Cl, Br, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

W CH₂CH₂, CH=CH, CH₂O, OCH₂, CH₂OCH₂, CH₂NH, NHCH₂ oder CH₂NHCH₂ bedeutet,

U geradkettiges Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, NH, S, SO oder SO₂ bedeutet,

A fehlt oder Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-

Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF_3 , Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

5 R^2 COOH bedeutet,

10 X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das eine Gruppe aus O, S(O) , NR^{30} , oder einen drei- bis sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls einen oder mehrere geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweisenden Carbocyclus mit gegebenenfalls einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O) , NR^{32} und/oder O enthalten kann,

15 worin

r 0, 1 oder 2 bedeutet,

20 R^{30} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet,

R^{32} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

25 R^1 COOH bedeutet,

30 mit der Maßgabe, dass Y nicht Phenyl oder ausschließlich mit einem oder zwei Resten aus der Gruppe, bestehend aus geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Halogen, CF_3 , oder OCF_3 , substituiertes Phenyl sein kann, wenn gleichzeitig V fehlt oder O bedeutet, Q geradkettiges Alkylen mit

1 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet und gegebenenfalls über ein Sauerstoffatom mit Y verknüpft ist, W eine Ethylengruppe oder eine Ethandiylgruppe ist, U eine Alkylengruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, S, SO oder SO₂ ist, A Phenyl ist und X geradkettiges Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist und gegebenenfalls direkt über O, S, SO oder SO₂ an das die Gruppen W und U tragende Kohlenstoffatom gebunden ist;

9. Verbindungen nach Anspruch 5,

10 r 0 oder 1 bedeutet,

V fehlt, O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder S(O)_n bedeutet,

15 worin

R⁴ unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

25 o 0, 1 oder 2 bedeutet,

30 Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, OCO, S-CO-, CONR⁵ oder NR⁵SO₂

enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtegliedrigen Rings miteinander verbunden sein können, oder CONR^5 bedeutet, worin

R^5 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

Y Wasserstoff, NR^6R^7 , Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, COR^8 , CN , SR^8 , NO_2 , $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^9\text{COR}^{12}$, $\text{NR}^9\text{CONR}^9\text{R}^{12}$ oder $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ substituiert sein können,

worin

R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyloxyalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, bedeutet,

R^8 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^9 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{10} , R^{11} , R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{15} bedeuten,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^9$, Alkyl, Alko-

xy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

oder zwei Substituenten aus R^{10} und R^{11} oder R^{13} und R^{14} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

worin

R^{15} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R^{12} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^9$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten He-

terocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

- 5 welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁹, CONR⁹, SO₂NR⁹, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl-oxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thi-
- 10 oalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlen-
- 15 stoffatomen, Phenyl, Benzyl, Halogen, SR⁸, CN, NO₂, NR¹⁷R¹⁸, CONR¹⁷R¹⁸ oder NR¹⁶COR¹⁹ substituiert sein können,

- 20 worin R¹⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 25 R¹⁷, R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R²⁰ bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Haloge-
- 30

nalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

worin

5 R^{20} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10 wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15 und

R^{19} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁹, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

20 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aro-

matischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O aneliert sein können,

5 R^3 Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10 W geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine Gruppe aus O oder NR^{23} enthalten können,

worin

15 R^{23} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 U geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, NH, S, SO oder SO_2 bedeutet,

25 A fehlt, Phenyl oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

30

R^2 $COOR^{26}$ oder CN bedeutet,

worin

5

R^{26} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet;

10

X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkylendiyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine Gruppe aus O, S(O), NR^{30} , oder einen drei- bis sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls einen oder mehrere geradkettigen oder verzweigten Alkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen aufweisenden Carbocyclus mit gegebenenfalls einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O), NR^{32} und/oder O enthalten können,

15

worin

r 0, 1 oder 2 bedeutet,

20

R^{30} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Arylalkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

R^{32} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

R^1 CN oder $COOR^{35}$ bedeutet,

worin

30

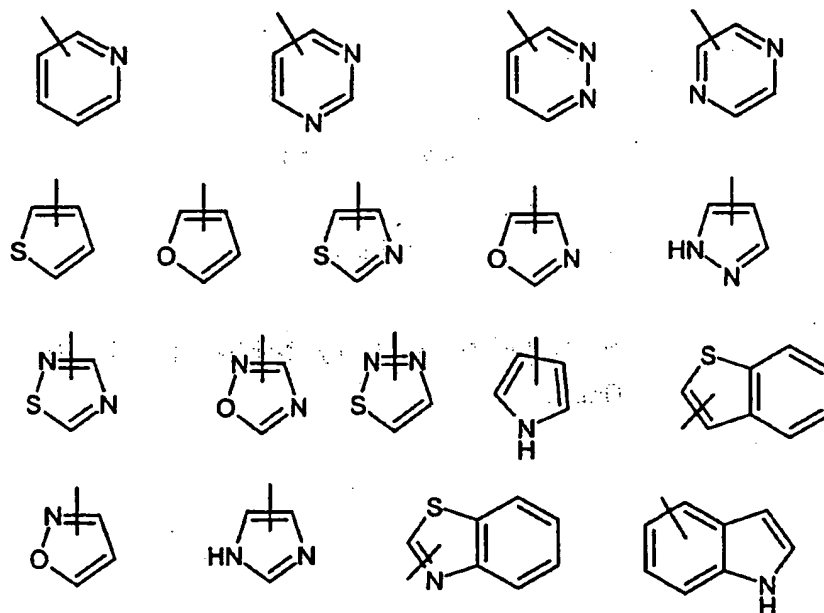
R^{35} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl
mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

10. Verbindungen nach Anspruch 5,

5

worin

B einen Heterocyclus aus der Reihe



10

bedeutet

r 0 oder 1 bedeutet,

15

V fehlt oder O, NR^4 oder $S(O)_n$ bedeutet

worin

R^4 Wasserstoff bedeutet,

n 0 bedeutet,

5 Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine oder mehrere Gruppen aus O , $S(O)_p$, NR^5 , $CONR^5$, $S-CO-$ oder OCO enthalten können, und ein- oder zweifach durch Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, oder $CONR^5$ bedeutet,

10

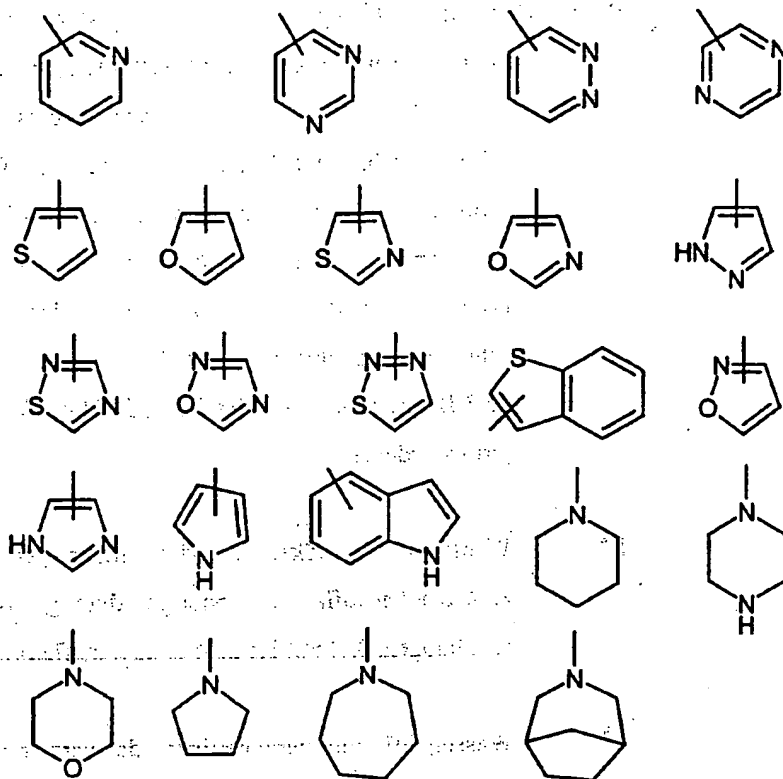
worin

R^5 Wasserstoff bedeutet,

15

p 0 oder 1 bedeutet,

Y Wasserstoff, NR^6R^7 , Phenyl, Naphthyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



bedeutet,

5

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, COR⁸, SR⁸, NR¹⁰R¹¹, NR⁹COR¹² oder CONR¹³R¹⁴ substituiert sein können,

10

worin

15

5 R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyloxyalkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, bedeutet,

10 R^8 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 R^9 Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 R^{10} , R^{11} , R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

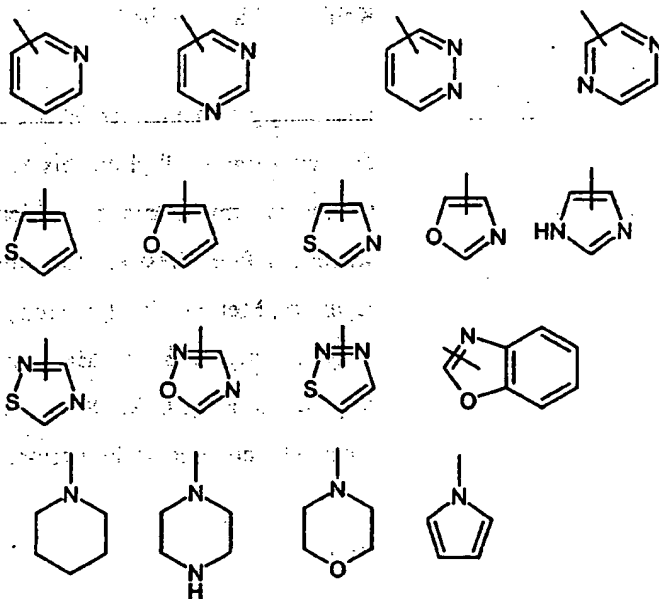
25 wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyl- amino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann,

30 oder zwei Substituenten aus R^{10} und R^{11} oder R^{13} und R^{14} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,

R^{12} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,

5 wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann;

10 und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können,

15

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO_2 , $CONR^9$, SO_2NR^9 , geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl-oxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thi-

20

oalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, NR¹⁷R¹⁸ oder NR¹⁶COR¹⁹ substituiert sein können,

worin

R¹⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁷, R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann, oder einen Rest der Formel SO₂R²⁰ bedeuten,

worin

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

und

R¹⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder ver-

5 zweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

10 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O aneliert sein können,

20 R³ Wasserstoff, F, Cl, Br, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25 W CH₂CH₂, CH=CH, CH₂O, OCH₂, CH₂OCH₂, CH₂NH, NHCH₂ oder CH₂NHCH₂ bedeutet,

U geradkettiges Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, NH, S, SO oder SO₂ bedeutet,

30 A fehlt oder Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-

Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF_3 , Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

R^2 COOR^{26} oder CN bedeutet,

5

worin

R^{26} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet;

10

X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das eine Gruppe aus O, S(O)_n , NR^{30} , oder einen drei- bis sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls einen oder mehrere geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweisenden Carbocyclus mit gegebenenfalls einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O)_n , NR^{32} und/oder O enthalten kann,

15

worin

20

r 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^{30} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet,

25

R^{32} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

30

R^1 CN oder COOR^{35} bedeutet,

worin

R^{35} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl
mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

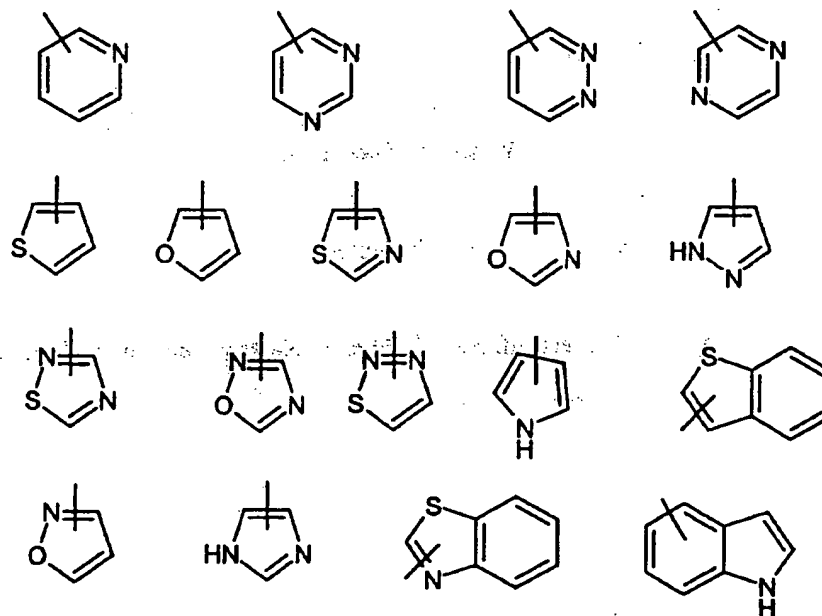
5

11. Verbindungen nach Anspruch 5,

worin

10

B einen Heterocyclus aus der Reihe



bedeutet

15

r 0 oder 1 bedeutet,

V fehlt oder O, NR^4 oder $S(O)_n$ bedeutet

worin

R^4 Wasserstoff bedeutet,

n 0 bedeutet,

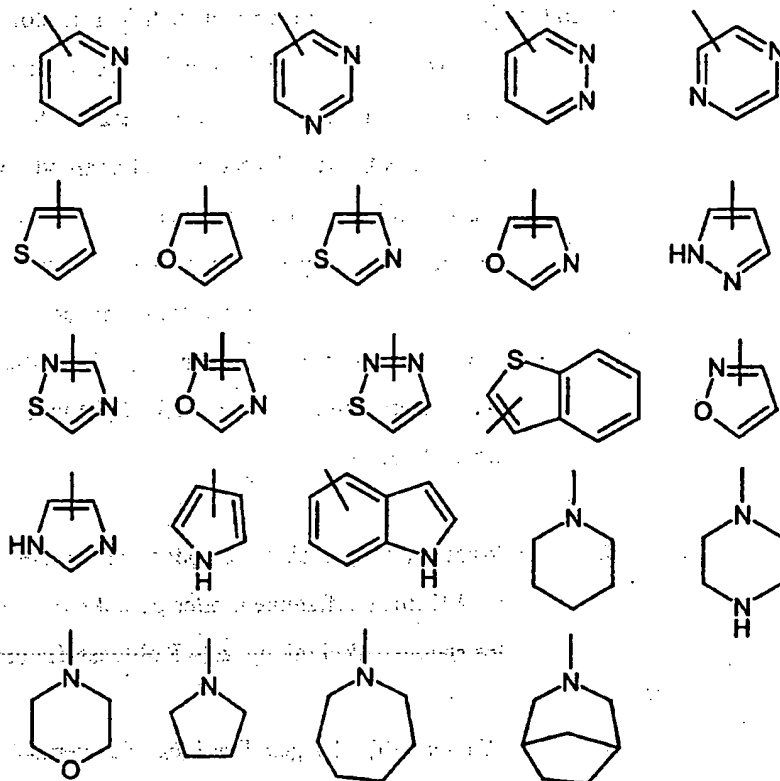
Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, die eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CONR⁵, S-CO- oder OCO enthalten können, und ein- oder zweifach durch Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, oder CONR⁵ bedeutet,

worin

R^5 Wasserstoff bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

Y Wasserstoff, NR⁶R⁷, Phenyl, Naphthyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



bedeutet,

5

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, COR⁸, SR⁸, NR¹⁰R¹¹, NR⁹COR¹² oder CONR¹³R¹⁴ substituiert sein können,

10

worin

15

5 R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkylalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, bedeutet,

10 R^8 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 R^9 Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 R^{10} , R^{11} , R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

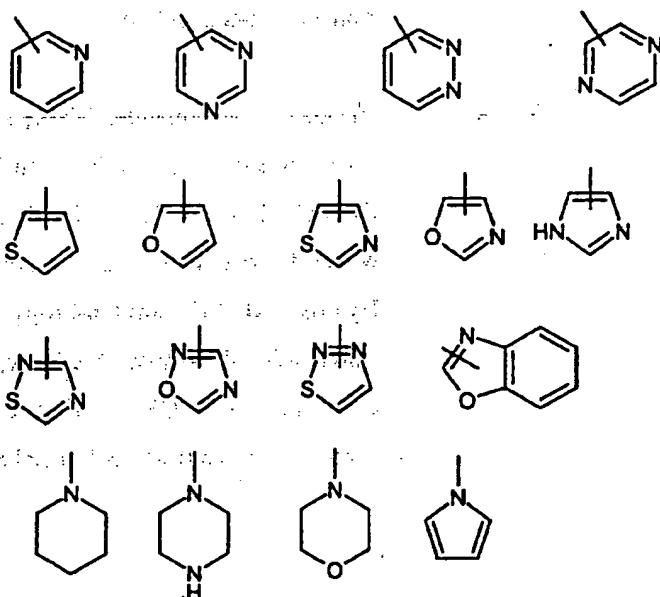
25 wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyl- amino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann,

30 oder zwei Substituenten aus R^{10} und R^{11} oder R^{13} und R^{14} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,

R^{12} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,

5 wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann;

10 und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können,

15

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO_2 , $CONR^9$, SO_2NR^9 , geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl-
oxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder
20 verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thi-

oalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, NR¹⁷R¹⁸ oder NR¹⁶COR¹⁹ substituiert sein können,

worin

R¹⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁷, R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann, oder einen Rest der Formel SO₂R²⁰ bedeuten,

worin

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

und

R¹⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder ver-

5 zweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl, Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyl-amino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

10 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O an-neliert sein können,

15 R³ Wasserstoff, F, Cl, Br, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 W CH₂CH₂, CH=CH, CH₂O, OCH₂, CH₂OCH₂, CH₂NH, NHCH₂ oder CH₂NHCH₂ bedeutet,

25 U geradkettiges Alkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, O, NH, S, SO oder SO₂ bedeutet,

30 A fehlt oder Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-

Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF_3 , Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

5 R^2 COOH bedeutet,

10 X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das eine Gruppe aus O, S(O)_n , NR^{30} , oder einen drei- bis sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls einen oder mehrere geradkettigen oder verzweigten Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweisenden Carbocyclus mit gegebenenfalls einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe S(O)_n , NR^{32} und/oder O enthalten kann,

15 worin

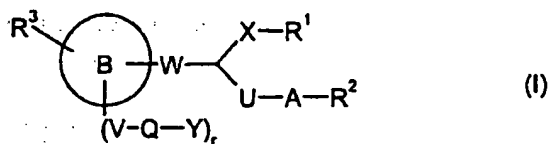
r 0, 1 oder 2 bedeutet,

20 R^{30} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet,

R^{32} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

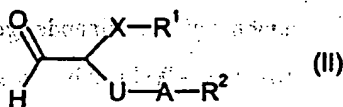
25 R^1 COOH bedeutet.

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I)



5 umfassend

[A] die Umsetzung von Aldehyden der allgemeinen Formel (II)



10

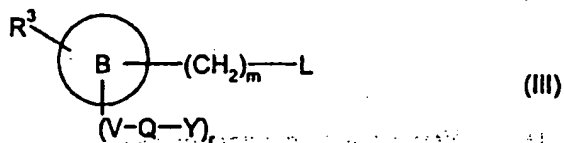
word

R¹, R², A, U und X die vorstehend angegebene Bedeutung haben, mit der Maßgabe, dass R¹ und R² nicht

15

für freie Carbonsäuregruppen stehen dürfen,

mit Phosphorverbindungen der allgemeinen Formel (III)



20

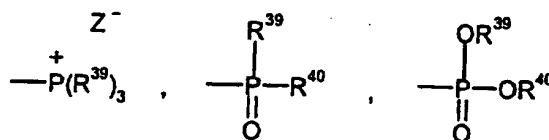
worin

R^3 , B, V, Q, Y und r die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

25

m eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet, und

L für einen Rest der Formel



steht, worin

R^{39} und R^{40} unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, und

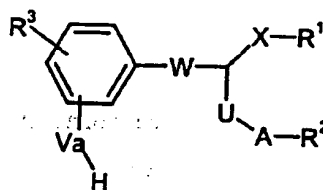
Z ein Halogenidanion oder Tosylatanion bedeutet,

in inerten Lösungsmitteln in Gegenwart einer Base,

und gegebenenfalls die anschließende teilweise oder vollständige Hydrolyse der Reste R^1 und R^2 zu freien Carbonsäuregruppen;

oder

[B] Verbindungen der Formel (IV),



(IV)

worin

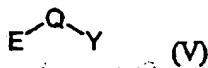
Va für O oder S steht

5

$R^1, R^2, R^3, U, W, A, X$ die vorstehend angegebene Bedeutung haben

mit Verbindungen der Formel (V)

10



umsetzt,

worin

15

Q, Y die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

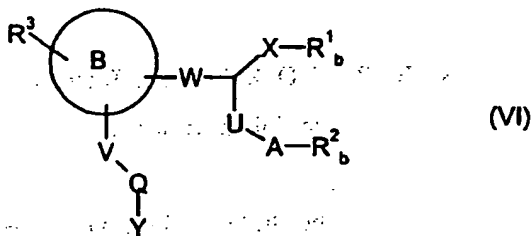
E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

20

oder

[C] Verbindungen der Formel (VI),

25



worin

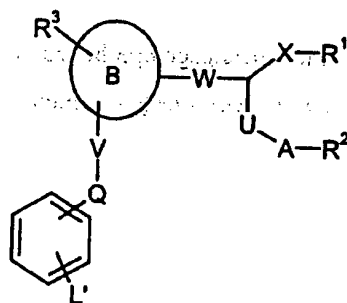
R^3 , V, Q, Y, W, U, A, B die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

R^1 und R^2 jeweils unabhängig für CN oder COOAlk stehen, wobei Alk für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

mit wässrigen Lösungen starker Säuren oder starker Basen in die entsprechenden freien Carbonsäuren überführt.

oder

[D] Verbindungen der Formel (VII)



(VII)

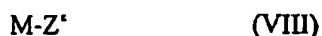
worin

R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, X, W, U, A, B die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

L' für Br, I oder die Gruppe CF_3SO_2-O steht,

- 308 -

mit Verbindungen der Formel (VIII)



5

worin

10

M für einen Aryl oder Heteroarylrest, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest oder Cycloalkylrest oder für einen Arylalkyl-, einen Arylalkenyl- oder einen Arylalkynylrest steht,

15

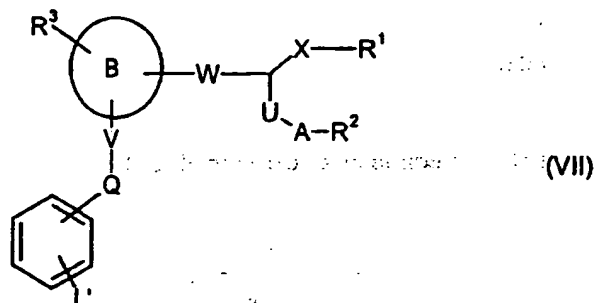
Z' für die Gruppierungen $-B(OH)_2$, $-CH=CH$, $-CH=CH_2$ oder $-Sn(nBu)_3$ steht

in Gegenwart einer Palladiumverbindung, gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe und in Gegenwart einer Base umgesetzt;

oder

20

[E] Verbindungen der Formel (VII)



25

worin

$R^1, R^2, R^3, V, Q, X, W, U, A, B$ die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

L^* für Br, I oder die Gruppe CF_3SO_2-O steht,

5

mit Verbindungen der Formel (IX)



10

worin

R^a und R^b unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bilden können,

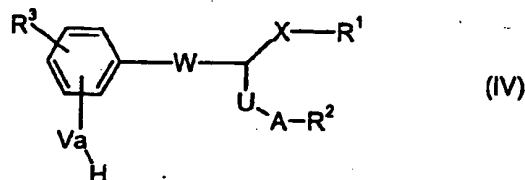
20

in Gegenwart einer Palladiumverbindung, gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe und in Gegenwart einer Base umsetzt;

oder

25

[F] Verbindungen der Formel (IV),



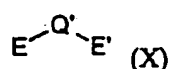
- 310 -

worin

Va für O oder S steht

5 $R^1, R^2, R^3, U, W, A, X$ die vorstehend angegebene Bedeutung haben

mit Verbindungen der Formel (X)



10

umsetzt,

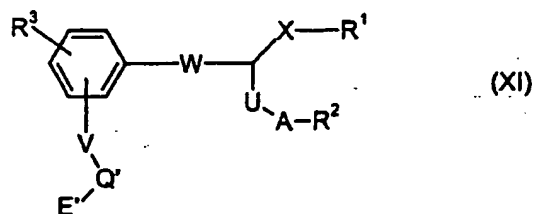
worin

15 Q' die gleichen Bedeutung wie Q gemäß Anspruch 1 hat oder Phenyl bedeutet,

E und E' jeweils unabhängig voneinander entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist oder eine derartige Gruppe enthaltender Rest ist;

20

und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XI)



25

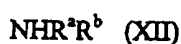
worin

- 311 -

R^1 , R^2 , R^3 , A, U, V, W, X und E' die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

Q' die gleiche Bedeutung wie Q gemäß Anspruch 1
 5 hat oder für 1,4- $\text{CH}_2\text{-Ph-CH}_2\text{-}$ steht,

mit Aminen der Formel (XII)



10

umsetzt;

worin

15

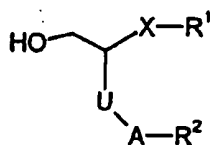
R^a und R^b unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bilden können,

20

oder

25

[G] Verbindungen der Formel (XIII)

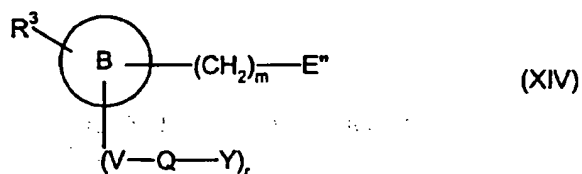


(XIII)

worin

R^1, R^2, A, U, X die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

5 mit Verbindungen der Formel (XIV)



worin

10

R^3, V, Q, Y, r und B die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

m eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet, und

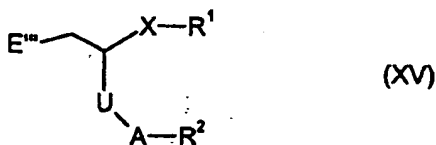
15 E'' entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

umsetzt;

20

oder

[H] Verbindungen der Formel (XV)



25

worin

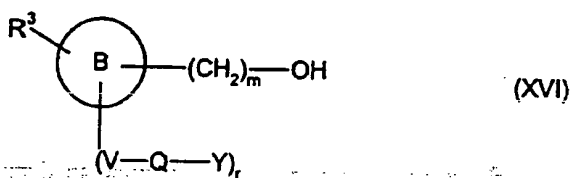
R^1, R^2, A, U, X die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

5

E''' entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

mit Verbindungen der Formel (XVI)

10



in worin

15 R^3, V, Q, Y, r und B die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

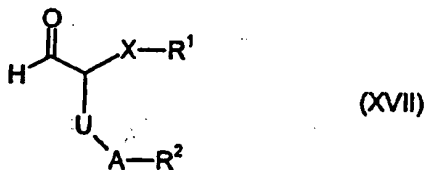
m eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet,

umsetzt;

20

oder

[I] Verbindungen der Formel (XVII)

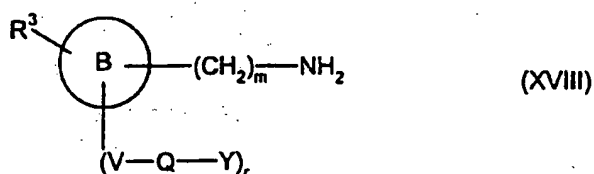


25

worin

R^1, R^2, A, U, X die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

mit Verbindungen der Formel (XVIII)



worin

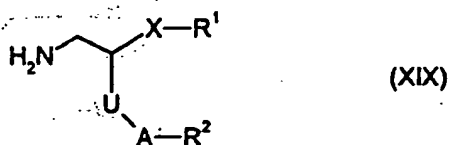
R^3, V, Q, Y, r und B die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

m eine ganze Zahl von 0 bis 5 bedeutet,

zunächst zu einer Schiffschén Base umgesetzt und diese dann mit gängigen Reduktionsmitteln reduziert oder direkt unter den Bedingungen einer reduktiven Alkylierung in Gegenwart eines Reduktionsmittels umgesetzt;

oder

[J] Verbindungen der Formel (XIX)

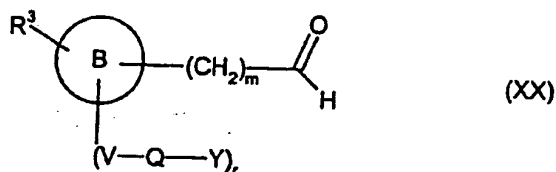


worin

R^1, R^2, A, U, X die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

5

mit Verbindungen der Formel (XX)



10

worin

R^3, V, Q, Y, r und B die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

15

m

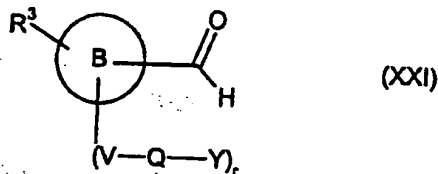
eine ganze Zahl von 0 bis 5 bedeutet,

zunächst zu einer Schiffschen Base umgesetzt und diese dann mit gängigen Reduktionsmitteln reduziert oder direkt unter den Bedingungen einer reduktiven Alkylierung in Gegenwart eines Reduktionsmittels umgesetzt,

20

oder

[K] Aldehyde der Formel (XXI)



25

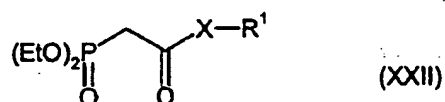
- 316 -

worin

R^3 , V, Q, Y, r und B die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

5

mit Phosphorverbindungen der Formel (XXII)



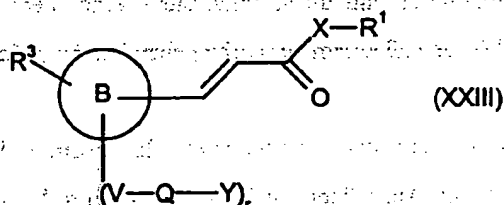
10

worin

X und R^1 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

zu Verbindungen der Formel (XXIII)

15

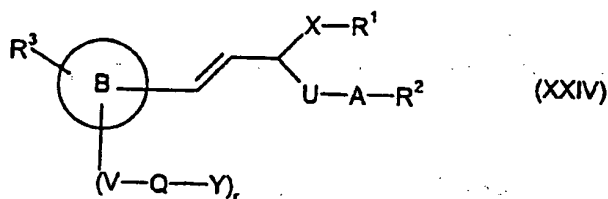


worin

20 R^3 , V, Q, Y, r, B, X und R^1 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

umgesetzt und anschließend durch aufeinanderfolgende Reduktion der Alkengruppe und der Carbonylgruppe und anschließende Substitution der durch
25 Reduktion der Carbonylgruppe erzeugten Hydroxygruppe beziehungsweise des durch Umsetzung mit Halogenierungsmitteln aus der Hydroxygruppe er-

zeugten Halogenrestes mit Alkoholen, primären Aminen oder Thiolen sowie gegebenenfalls anschließende Oxidation zu den entsprechenden Sulfoxid- oder Sulfonverbindungen in Verbindungen der Formel (XXIV) überführt,



5

worin

R^3 , V, Q, Y, r, B, X, U, R^2 und R^1 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,

10

U

für O, NH oder S steht.

13. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche.

15

14. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

20

15. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Angina pectoris, Ischämien und Herzinsuffizienz.

25

16. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hypertonie, thromboembolischen Erkrankungen, Arteriosklerose und venösen Erkrankungen.

17. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von fibrotischen Erkrankungen.

5

18. Verwendung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die fibrotische Erkrankung Leberfibrose ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/08466

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C69/94 C07C69/76 C07C65/28 C07C63/33 C07C63/72
C07C65/24 C07C69/92 C07D241/04 C07C323/62 C07C323/56
C07C317/46 C07C229/52 C07C229/38 C07D213/64 C07C235/84

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 341 551 A (BAYER AG) 15 November 1989 (1989-11-15) cited in the application the whole document	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 December 2000

Date of mailing of the international search report

02/01/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kinzinger, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No

PCT/EP 00/08466

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/194 A61K31/235 A61K31/495 A61K31/10 A61K31/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
------------	--	-----------------------

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 December 2000

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Kinzinger, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/08466

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 341551 A	15-11-1989	GB 2218416 A	15-11-1989
		AT 74346 T	15-04-1992
		DE 68901105 D	07-05-1992
		ES 2033483 T	16-03-1993
		GR 3004253 T	31-03-1993
		JP 2015045 A	18-01-1990
		JP 2788055 B	20-08-1998
		US 5041638 A	20-08-1991
		US 5159097 A	27-10-1992
		US 5221760 A	22-06-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intel males Aktenzeichen

PCT/EP 00/08466

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C69/94 C07C69/76 C07C65/28 C07C63/33 C07C63/72
C07C65/24 C07C69/92 C07D241/04 C07C323/62 C07C323/56
C07C317/46 C07C229/52 C07C229/38 C07D213/64 C07C235/84

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 341 551 A (BAYER AG) 15. November 1989 (1989-11-15) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Dezember 2000

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

02/01/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Beauftragter

Kinzinger, J

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/08466

A-KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
IPK 7	A61K31/194	A61K31/235	A61K31/495	A61K31/10	A61K31/24

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

~~Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen~~

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

ANFORDERUNG AN DIE ANTRAGSTELLERIN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist.

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

7. Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

***O** Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

^{*)} Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderschaftlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden.

Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nachteilig ist

* & Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Abenddatum des internationalen Rechercheberichts

18. Dezember 2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kinzinger, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08466

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 341551 A	15-11-1989	GB 2218416 A	15-11-1989
		AT 74346 T	15-04-1992
		DE 68901105 D	07-05-1992
		ES 2033483 T	16-03-1993
		GR 3004253 T	31-03-1993
		JP 2015045 A	18-01-1990
		JP 2788055 B	20-08-1998
		US 5041638 A	20-08-1991
		US 5159097 A	27-10-1992
		US 5221760 A	22-06-1993

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)